

İMMÜNOLOJİ VE ALERJİDE GÜNCEL TANI VE TEDAVİLER

Editör

Feridun GÜRLEK



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-8399-99-8

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

İmmünoloji ve Alerjide
Güncel Tanı ve Tedaviler

Yayıncı Sertifika No

47518

Editör

Feridun GÜRLEK

ORCID iD: 0000-0003-2265-8033

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED044000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

DOI

10.37609/akya.1341

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Günümüzde moleküler biyoloji, genetik dahil tıp ve teknolojiye baş döndürecek kadar hızlı gelişmeler yaşanmaktadır. Alerji ve immünoloji de bu alanlardan biridir.

Yeni geliştirilen moleküler ve genetik tanısal testler, tedavi alanında ortaya çıkan biyolojik ajanlar ve değişik immünoterapi seçenekleri de bunun bir göstergesidir.

Alerji ve immünolojide tıp öğrencisi, hekim ve yan dal uzmanlık öğrencilerinin her zaman el altında bulundurmaları gereken güncel türkçe tıbbi kaynakların yetersizliği bu konuda bir başvuru kaynağı oluşturma fikrini ortaya çıkarmıştır.

Bu fikrin gerçekleşmesine öncülük eden Akademisyen Yayınevi'ne, kişisel gelişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, kitabın oluşmasında katkı sunan tüm hekim arkadaşlarıma, her türlü desteği ve fedakarlığı esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Feridun Gürlek

Bursa, Mart 2022

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bölüm 1	DOĞAL VE KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK	3
	Koray AYAR	
Bölüm 2	MHC VE ANTİJEN SUNUMU.....	15
	Dilek TEZCAN	
Bölüm 3	HÜCRESEL İMMÜNİTE	27
	Emel YANTIR	
Bölüm 4	HÜMORAL İMMÜNİTE.....	41
	Yahya GÜL	
Bölüm 5	İMMÜNTOLERANS VE OTOİMMÜNİTE.....	57
	Selime ERMURAT	
Bölüm 6	AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI	65
	Şefika İlknur KÖKCÜ KARADAĞ	
Bölüm 7	PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE GÜNCEL TEDAVİLERİ	77
	Güzin ÖZDEN	
Bölüm 8	TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ.....	85
	Şeyhan KUTLUĞ	

KISIM 2 ALERJİDE TANI TESTLERİ

Bölüm 9	DERİ PRİCK TESTLERİ	93
	Yurda ŞİMŞEK	
Bölüm 10	DERİ YAMA TESTLERİ	101
	Şule KIZILTAŞ	
Bölüm 11	ALERJİDE BİLEŞENE BAĞLI TESTLER.....	105
	Özlem SANCAKLI	
Bölüm 12	ALERJEN SPESİFİK İMMÜNGLOBULİN TESTLERİ.....	113
	Halime DAĞGEZ	
Bölüm 13	BESİN ALERJENLERİNDE BİLEŞENE BAĞLI TESTLER (ALEX, ISAC)	121
	Gizem GEÇGEL ARAS	
Bölüm 14	BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ.....	127
	Barış BORAL	

KISIM 3 ALERJİK RİNİT VE ASTIMDA GÜNCEL TEDAVİLER

Bölüm 15	ALERJİK RİNİT VE TEDAVİSİ 137
	Banu TAŞKIRAN TATAR
Bölüm 16	ALERJİK ASTIM VE TEDAVİSİ 149
	Abdullah ŞİMŞEK
Bölüm 17	NAZAL POLİPLE SEYREDEN KRONİK RİNOSİNÜZİT VE TEDAVİSİ 167
	Selver Seda MERSİN
Bölüm 18	İMMÜNOTERAPİ 179
	Cevriye Kübra CENKÇİ
Bölüm 19	AĞIR ASTIMLI OLGULARDA BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ 187
	Eylem YILDIRIM

KISIM 4 LATEKS ALERJİLERİ

Bölüm 20	LATEKSE BAĞLI GELİŞEN ALERJİK REAKSİYONLAR 207
	Mutlu GÜNEŞ
Bölüm 21	LATEKS ALERJİSİNDE TANI 215
	İlke TAŞKIRDI
Bölüm 22	LATEKSLE ÇAPRAZ REAKTİF GIDA ALERJİLERİ 221
	Tuba VURAL
Bölüm 23	SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA LATEKS ALERJİSİ 227
	Eylem YILDIRIM
Bölüm 24	LATEKS ALERJİSİ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ 237
	Tuba VURAL

KISIM 5 İLAÇ ALERJİLERİ

Bölüm 25	İLAÇ ALERJİSİNDE İN VİTRO TANI TESTLERİ 245
	Öznur DOĞAR
Bölüm 26	İLAÇ ALERJİLERİNDE İNVİVO TANI TESTLERİ 251
	Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU
Bölüm 27	ÜRTİKER, ANJİOÖDEM, SERUM HASTALIĞI BENZERİ BULGULAR 257
	Özge KANGALLI BOYACIOĞLU
Bölüm 28	VEZİKÜLOBÜLLÖZ REAKSİYONLAR 263
	Özge KANGALLI BOYACIOĞLU
Bölüm 29	MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜLER, FİKS İLAÇ ERÜPSİYONLARI VE DRESS 269
	Türkan Zeynep FENDOĞLU
Bölüm 30	İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ 279
	Papatya BAYRAK DEĞİRMENCİ
Bölüm 31	İLAÇ DESENSİTİZASYONU 285
	Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU

KISIM 6 BESİN ALERJİLERİ

Bölüm 32	ERİŞKİNDE GIDA ALERJİLERİ.....	291
	Huriye Aybüke KOÇ	
Bölüm 33	BESİN ALERJİLERİNDE TANI.....	303
	Hülya POYRAZ EFE	
Bölüm 34	BESİN ALERJİLERİNDE DESENSİTİZASYON	313
	Sanem EREN AKARCAN	

KISIM 7 ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM

Bölüm 35	AKUT ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM	327
	Selma EROL AYTEKİN	
Bölüm 36	AKUT ÜRTİKERDE ETYOLOJİ	333
	Özge ATAY	
Bölüm 37	AKUT ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEMDE TEDAVİ	337
	Kübra AŞIK CANSIZ	
Bölüm 38	KRONİK SPONTAN ÜRTİKER-ANJİYOÖDEM	345
	Aylin KONT ÖZHAN	
Bölüm 39	KRONİK ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM ETYOLOJİ.....	365
	Melike ŞENER	
Bölüm 40	ÜRTİKER TANI TESTLERİ.....	371
	Metin KEREN	
Bölüm 41	KRONİK ÜRTİKERDE GÜNCEL TEDAVİLER VE BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ.....	375
	Tuğba Songül TAT	

KISIM 8 ANJİOÖDEMLER

Bölüm 42	İLAÇLARA BAĞLI ANJİOÖDEM	387
	Neyran ŞERBETÇİ	
Bölüm 43	LENFOMA VE DİĞER MALİGNİTELERİN SEYRİ SIRASINDA GÖRÜLEN ANJİYOÖDEMLER	397
	Selver Seda MERSİN	
Bölüm 44	HEREDİTER ANJİOÖDEM	405
	Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU	
Bölüm 45	HEREDİTER ANJİYOÖDEMDE GÜNCEL TEDAVİLER	411
	Esra Nur BÜLBÜL	

KISIM 9 MASTOSİTOZ

Bölüm 46	MASTOSİTOZ.....	421
	Sinan MERSİN	

KISIM 10 ANAFİLAKSİYE GÜNCEL BAKIŞ

Bölüm 47	ANAFİLAKSİ NEDİR? ETİYOLOJİK FAKTÖRLER NELERDİR?	435
	Fevzi DEMİREL	
Bölüm 48	ANAFİLAKSİDE DERİ BULGULARI	441
	Emel ATAYIK	
Bölüm 49	ANAFİLAKSİNİN SİSTEMİK BULGULARI	447
	Buket BARAN AKDENİZ	
Bölüm 50	ANAFİLAKSİDE KORUNMA NASIL OLMALI?	453
	Nurullah Yekta AKÇAM	
Bölüm 51	ANAFİLAKSİ TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER.....	461
	Zübeyde DİNÇER	
Bölüm 52	ANAFİLAKSİ TEDAVİSİNDE KOMORBİD DURUMLAR	467
	Murat ARAS	
Bölüm 53	PERİOPERATİF ANAFİLAKSİ	473
	Nurullah Yekta AKÇAM Ahmet Sencer YURTSEVER	

KISIM 11 ARI VENOM ALERJİLERİ

Bölüm 54	ARI ALERJİLERİNDE TANI VE BİLEŞENE BAĞLI TANI YÖNTEMLERİ	487
	Meltem CÖMERT	
Bölüm 55	ARI ALERJİSİNDE KORUYUCU ÖNLEMLER ve ADRENALİN OTOENJEKTÖR KULLANIMI.....	495
	Tuğba GÜLER	
Bölüm 56	VENOM İMMÜNOTERAPİSİ.....	501
	Dilek ÖKSÜZER ÇİMŞİR	

KISIM 12 ATOPİK DERMATİTLER

Bölüm 57	ATOPIK DERMATİTTE TANI VE FENOTİPLER	509
	Tuğba YÜLEK	
Bölüm 58	ATOPIK DERMATİTTE AYIRICI TANI	521
	Şeyhan KUTLUĞ	
Bölüm 59	GENEL ÖNLEMLER, NEMLENDİRİCİLER, ISLAK PANSUMAN	533
	Gülşah AYÇİN	
Bölüm 60	ATOPIK DERMATİTTE TOPİKAL VE SİSTEMİK TEDAVİLER	539
	Derya ÜSTÜN EROĞLU	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Sanem EREN AKARCAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2170-765X

Uzm. Dr. Nurullah Yekta AKÇAM

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2053-4638

Uzm. Dr. Buket BARAN AKDENİZ

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7246-0810

Uzm. Dr. Gizem GEÇGEL ARAS

İnegöl Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9365-7236

Uzm. Dr. Murat ARAS

İnegöl Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-439-4147

Uzm. Dr. Özge ATAY

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-7673-3601

Uzm. Dr. Emel ATAYIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Alerji ve Klinik İmmünoloji
ORCID iD: 0000-0002-7011-7752

Doç. Dr. Koray AYAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-8798-4828

Uzm. Dr. Gülşah AYÇİN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1050-3328

Uzm. Dr. Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU

Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4465-9652

Uzm. Dr. Selma EROL AYTEKİN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6256-5988

Uzm. Dr. Barış BORAL

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Temel İmmünoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2175-8163

Uzm. Dr. Özge KANGALLI BOYACIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3393-489X

Uzm. Dr. Esra Nur BÜLBÜL

Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0001-8777-9368



Uzm. Dr. Kübra AŞIK CANSIZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD.
ORCID iD: 0000-0003-4407-2113

Uzm. Dr. Cevriye Kübra CENKÇİ

Liv Hospital Vadistanbul Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1217-2489

Uzm. Dr. Meltem CÖMERT

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7983-503X

Uzm. Dr. Dilek ÖKSÜZER ÇİMŞİR

Ankara Şehir Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1505-379X

Arş. Gör. Halime DAĞGEZ

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-6777-6730

Doç. Dr. Papatya BAYRAK DEĞİRMENCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Alerji İmmünoloji
ORCID iD: 0000-0003-0039-302X

Uzm. Dr. Fevzi DEMİREL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0925-7366

Uzm. Dr. Zübeyde DİNÇER

Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6549-2910

Arş. Gör. Öznur DOĞAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-5848-7179

Uzm. Dr. Hülya POYRAZ EFE

Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2226-7035

Uzm. Dr. Selime ERMURAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-9945-8940

Uzm. Dr. Derya ÜSTÜN EROĞLU

Yalova Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4230-1000

Uzm. Dr. Türkan Zeynep FENDOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3474-3035

Uzm. Dr. Yahya GÜL

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-9973-4471

Uzm. Dr. Tuğba GÜLER

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD.
ORCID iD: 0000-0003-1911-0894

Uzm. Dr. Mutlu GÜNEŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9756-2285

Uzm. Dr. Şefika İlknur KÖKCÜ KARADAĞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD.
ORCID iD: 0000-0001-9234-633X

Uzm. Dr. Metin KEREN

Başasistan, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1047-4165

**Uzm. Dr. Şule KIZILTAŞ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3231-8374

Uzm. Dr. Huriye Aybüke KOÇ

Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Giresun Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8665-3501

Uzm. Dr. Şeyhan KUTLUĞ

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4083-9156

Uzm. Dr. Selver Seda MERSİN

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1325-3237

Uzm. Dr. Sinan MERSİN

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7588-6000

Uzm. Dr. Güzin ÖZDEN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Alerji ve Klinik İmmünoloji
ORCID iD: 0000-0003-4856-2267

Dr. Öğr. Üyesi Aylin KONT ÖZHAN

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0003-0486-0422

Uzm. Dr. Özlem SANCAKLI

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID iD: 0000-0003-2489-4021

Doç. Dr. Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4085-0256

Uzm. Dr. Melike ŞENER

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1381-1043

Uzm. Dr. Neyran ŞERBETÇİ

Ankara Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-9612-2373

Uzm. Dr. Abdullah ŞİMŞEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0588-3888

Uzm. Dr. Yurda ŞİMŞEK

Çocuk Alerji ve İmmünoloji Özel Muayenehane
ORCID iD: 0000-0002-1342-5054

Uzm. Dr. İlke TAŞKIRDI

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9326-2541

Doç. Dr. Tuğba Songül TAT

İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları, Gaziantep Medical Park Hastanesi, İmmünoloji-Alerji Ünitesi
ORCID iD: 0000-0001-6752-320X

Uzm. Dr. Banu TAŞKIRAN TATAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-00024319-1981

Uzm. Dr. Dilek TEZCAN

Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları AD., Romatoloji BD.
ORCID iD: 0000-0002-8295-9770

Uzm. Dr. Tuba VURAL

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5304-382X



Uzm. Dr. Emel YANTIR

MD, PhD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, İmmünoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-4965-8730

Uzm. Dr. Eylem YILDIRIM

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD.
ORCID iD: 0000-0003-3998-2139

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sencer YURTSEVER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
AD.
ORCID iD: 0000-0002-6690-119X

Uzm. Dr. Tuğba YÜLEK

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4360-2621

BÖLÜM 1

DOĞAL VE KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK

Koray AYAR¹

GİRİŞ

Canlılar mikroorganizmaların yoğun olarak bulundukları bir ortamda yaşamaktadır. Bu mikroorganizmaların birçoğu canlılar için zararlıdır. Canlılar bu mikroorganizmalara karşı güçlü savunma mekanizmalarına sahip olmadan yaşamlarını sürdüremezler. Canlıların patojen mikroorganizmalara karşı sahip oldukları veya kazandıkları direnme yeteneklerine *bağışıklık* denir. Bağışıklığın temel olarak 2 bileşeni vardır; doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık. Mikroorganizmaların yüzyıllardır değişmez bazı yapıtaşlarını doğuştan bizlere miras kalmış olan tanıma mekanizmaları yolu ile algılamamızı ve bu mikroorganizmalara direnmemizi sağlayan yolların bütününe *doğal bağışıklık* denir. Daha önce hiç karşılaşmadığımız bir patojene ait antijenik yapının çok çeşitli genetik yeniden düzenlemeler ile rastgele oluşturulmuş T ve B hücre reseptörleri tarafından tanınarak özgül ve güçlü bir

bağışıklık yanıtının oluşturulduğu yolların bütününe de *kazanılmış bağışıklık* denir.

BAĞIŞIKLIK YANITINDA DOĞAL VE KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIĞIN ROLÜ

Medzhitov ve Janeway doğal bağışıklığı, doğuştan var olan, zamanla değişikliğe uğramayan, geçici ancak hızlı bir bağışıklık yanıtı olarak tanımladılar (1-3). Doğal bağışıklık tüm çekirdekli çok hücreli canlılarda bulunan evrimsel olarak eski bir sistemdir. T hücreleri ile özel bir bağışıklık yanıtının ancak günler, haftalar içinde gerçekleşebileceğini göz önünde bulundurursak, hızla çoğalabilme kabiliyetine sahip mikroorganizmalara karşı konağın hızlı bir bağışıklık yanıtı vermesi gerekmektedir. Doğal bağışıklık kazanılmış bağışıklık devreye girene kadar canlıyı mikroorganizmalara karşı korur. Doğal bağışıklık sistemi patojen mikroorganizmalara ait olan ve patojen ilişkili moleküler patern (patogen

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD., ayarkoray@hotmail.com



inhibitör sinyaller ile dengelenmektedir. Örneğin bir inhibitör reseptör kompleksi olan CTLA-4, CD28 ile aynı ligand için yarışır ve TCR aktivasyonunu inhibe eder. Buna benzer pek çok kostimulatuvar molekül keşfedilmiştir (52).

T hücresinin görevleri

T hücrelerinin farklı fonksiyonlar gösterebilen birçok çeşit alt grubu bulunmaktadır ve bu alt grup T hücrelerindeki bozukluklar karşımıza romatolojik hastalıklar olarak çıkabilmektedir (55-57). Sitotoksik CD8+ T hücrelerinin temel görevi mutasyona uğramış veya hücre içi patojenler ile hastalandırılmış olması nedeniyle konağa ait antijenik yapıları sunamaz hale gelen hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu ortadan kaldırılma işlemi perforin ve granzim enzimleri ile veya programlanmış hücre ölümü ile sonuçlanan FAS ligand yolağı vasıtası ile gerçekleştirilir (58). CD8+ T hücrelerinin sitotoksik etkileri yanında düzenleyici etkileri de bulunmaktadır (59). Birçok alt tipi bulunan CD4+ T hücrelerinin bağışıklık yanıtında esas olarak yardımcı görevleri bulunur ve bunu ürettikleri bazı sitokinler vasıtası ile gerçekleştirirler (55, 58, 60). CD4+ T hücre popülasyonunun alt hücrelerinden olan yardımcı T hücresi 1 (T helper 1: Th1) hücre içi patojenlere karşı oluşan bağışıklık yanıtında, Th2 hücresi parazit enfestasyonlarında, Th17 hücresi çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve düzenleyici T hücreleri de (T reg) oluşan inflamasyonun düzenlenmesinde olarak rol alırlar (10).

SONUÇ

Doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık farklı ancak birbirini tamamlayan yollar ile bağışıklık yanıtını oluştururlar. Doğal bağışıklık genetik olarak organizmaya miras kalan mekanizmalar ile patojeni algılar ve yanıt verir, özellikle hücre içi patojenlere karşı tip 1 İFN yanıtının oluşmasında önemli rol oynar. Kazanılmış bağışıklıkta ise daha özelleşmiş bağışıklık hücreleri olan B ve T hücreleri görev alır.

Bu hücreler reseptör çeşitlilikleri sayesinde daha önce hiç karşılaşmadıkları antijenleri de tanıyabilirler. B hücreleri antikör oluşturabilir ve antijen sunumu yaparlar. Hücre içi antijenler CD8+ T hücrelerine sunulurken dışsal patojenlere ait işlenmiş antijenler genellikle CD4+ T hücrelerine sunulurlar. Antijen sunumu ile aktive olan T hücreleri enfekte olmuş veya kanserleşmiş hücreleri öldürürler veya bağışıklık yanıtında yardımcı roller üstlenerek güçlü ve özgül bir bağışıklık yanıtının oluşturulmasını sağlarlar.

KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1989;54 Pt 1:1-13.
2. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. J Immunol. 2013;191(9):4473-4.
3. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. Cell. 1997;91(3):295-8.
4. Travis J. Origins. On the origin of the immune system. Science. 2009;324(5927):580-2.
5. Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):375-88.
6. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(11):1078-80.
7. Divangahi M, Aaby P, Khader SA, Barreiro LB, Bekkering S, Chavakis T, et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes. Nat Immunol. 2021;22(1):2-6.
8. Biering-Sorensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017;65(7):1183-90.
9. de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, Brisou G, Simonnet L, Huber C, et al. C/EBPbeta-Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells. Cell Stem Cell. 2020;26(5):657-74 e8.
10. Tsuneyasu Kaisho SA. Principles of innate immunity. In: Marc C. Hochberg EMG, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman, editor. Rheumatology, 7th edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 63-9.
11. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat



- Rev Immunol. 2001;1(2):135-45.
12. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
13. Wagner H. Bacterial CpG DNA activates immune cells to signal infectious danger. *Adv Immunol.* 1999;73:329-68.
14. Krieg AM. The role of CpG motifs in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):35-43.
15. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imai-zumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004;5(7):730-7.
16. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006;441(7089):101-5.
17. Roers A, Hiller B, Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. *Immunity.* 2016;44(4):739-54.
18. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, Bertin J, Boss JM, Davis BK, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity.* 2008;28(3):285-7.
19. Stuart LM, Ezekowitz RA. Phagocytosis: elegant complexity. *Immunity.* 2005;22(5):539-50.
20. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 2:S43-7.
21. Muller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:321-47.
22. Taniguchi T, Takaoka A. The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(1):111-6.
23. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:47-64.
24. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499-511.
25. Qi Q, Liu Y, Cheng Y, Glanville J, Zhang D, Lee JY, et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13139-44.
26. Atamas S. Principles of adaptive immunity. In: Marc C. Hochberg AJS, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman editor. *Rheumatology.* Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 70-8.
27. Ebert A, Hill L, Busslinger M. Spatial Regulation of V-(D)J Recombination at Antigen Receptor Loci. *Adv Immunol.* 2015;128:93-121.
28. Schatz DG, Ji Y. Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):251-63.
29. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2203-10.
30. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):959-71.
31. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):118-32.
32. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):767-77.
33. Ubelhart R, Jumaa H. Autoreactivity and the positive selection of B cells. *Eur J Immunol.* 2015;45(11):2971-7.
34. Lino AC, Dorner T, Bar-Or A, Fillatreau S. Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev.* 2016;269(1):130-44.
35. Gorosito Serran M, Fiocca Vernengo F, Beccaria CG, Acosta Rodriguez EV, Montes CL, Gruppi A. The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer: Perspectives beyond IL10 production. *FEBS Lett.* 2015;589(22):3362-9.
36. Ding T, Yan F, Cao S, Ren X. Regulatory B cell: New member of immunosuppressive cell club. *Hum Immunol.* 2015;76(9):615-21.
37. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(2):77-88.
38. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(8):578-91.
39. Avalos AM, Meyer-Wentrup F, Ploegh HL. B-cell receptor signaling in lymphoid malignancies and autoimmunity. *Adv Immunol.* 2014;123:1-49.
40. Ciofani M, Zuniga-Pflucker JC. Determining gammadelta versus alphabeta T cell development. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(9):657-63.
41. Yui MA, Rothenberg EV. Developmental gene networks: a triathlon on the course to T cell identity. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(8):529-45.
42. Shah DK, Zuniga-Pflucker JC. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. *J Immunol.* 2014;192(9):4017-23.
43. Seo W, Taniuchi I. Transcriptional regulation of early T-cell development in the thymus. *Eur J Immunol.* 2016;46(3):531-8.
44. Koch U, Radtke F. Mechanisms of T cell development and transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:539-62.
45. Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol.* 2010;11(8):666-73.
46. Rossjohn J, Gras S, Miles JJ, Turner SJ, Godfrey DI, McCuskey J. T cell antigen receptor recognition of antigen-pre-

- senting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:169-200.
47. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, Moody DB. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):643-54.
 48. Salio M, Silk JD, Jones EY, Cerundolo V. Biology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:323-66.
 49. Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol.* 2015;16(11):1114-23.
 50. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:443-73.
 51. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(4):203-16.
 52. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227-42.
 53. Brownlie RJ, Zamoyska R. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):257-69.
 54. Rossy J, Williamson DJ, Benzing C, Gaus K. The integration of signaling and the spatial organization of the T cell synapse. *Front Immunol.* 2012;3:352.
 55. Wan YY, Flavell RA. How diverse—CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol.* 2009;1(1):20-36.
 56. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):24-35.
 57. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5-17.
 58. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6):388-400.
 59. Gravano DM, Hoyer KK. Promotion and prevention of autoimmune disease by CD8+ T cells. *J Autoimmun.* 2013;45:68-79.
 60. Tripathi SK, Lahesmaa R. Transcriptional and epigenetic regulation of T-helper lineage specification. *Immunol Rev.* 2014;261(1):62-83.

BÖLÜM 2

MHC VE ANTİJEN SUNUMU

Dilek TEZCAN¹

GİRİŞ

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri, T hücre aracılı immün yanıtının yönünü belirleyen bağışıklık sisteminin adaptif dalında çok önemli bir rol oynayan hücre yüzey molekülleridir. İnsan genomunda MHC moleküllerinin kodlanmasını sağlayan genlerin bulunduğu bölge ise majör doku uygunluk kompleksi olarak adlandırılır (1, 2). MHC ile ilgili araştırmalar 1930 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu moleküller, ilk kez beyaz kan hücrelerine verilen antikor tepkileriyle tanımlandığından, bunlara insan lökosit antijenleri (HLA) adı verildi. Daha sonra tüm hücrelerde bulunduğu gösterilmiş ve MHC adı verilmiştir (3, 4).

MHC-HLA GEN KOMPLEKSİ (6P21.31)

MHC lokusunun genleri, kromozom 6'nın kısa kolda bulunur. İnsan genomunun % 0.1'ini oluşturur. (3.838.986 bp, ~4Mb ve 224 gen). Bu genlerin

bulunduğu lokusa MHC lokus adı verilmektedir. Yapısal, fonksiyonel ve gen ürünlerinin allo-reaktivitesine göre 3 ana lokustan meydana gelir. Sınıf I telomerik uçta, sınıf II sentromerik uçta, Sınıf III ise ikisinin arasında yer alır. MHC Sınıf II'de HLA DP, DM, DQ, DR ve transformer associated protein (TAP) moleküllerini kodlayan genler yer alır. Bunlardan HLA DP, DQ ve DR, antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar (5, 6). DM, TAP1 ve 2 tarafından kodlanan moleküller ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli roller oynarlar (7). MHC Class I'de ise başta HLA A, B ve C olmak üzere HLA E, F, G, H ve X molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki genler tarafından kodlanan HLA A, B ve C antijenleri antijen sunumundan sorumludur (Şekil 1). Sınıf III, sitokinler (IFN (interferon), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa), kompleman faktörleri (C4A, B, faktör B, properdin, C2), enzimler (21 hidroksilaz koenzim), lenfotoksin (LT), ısı şoku proteinleri gibi proteinleri kodlamaktadırlar. Sınıf IV MHC ise embriyolojik dönemde işlevi

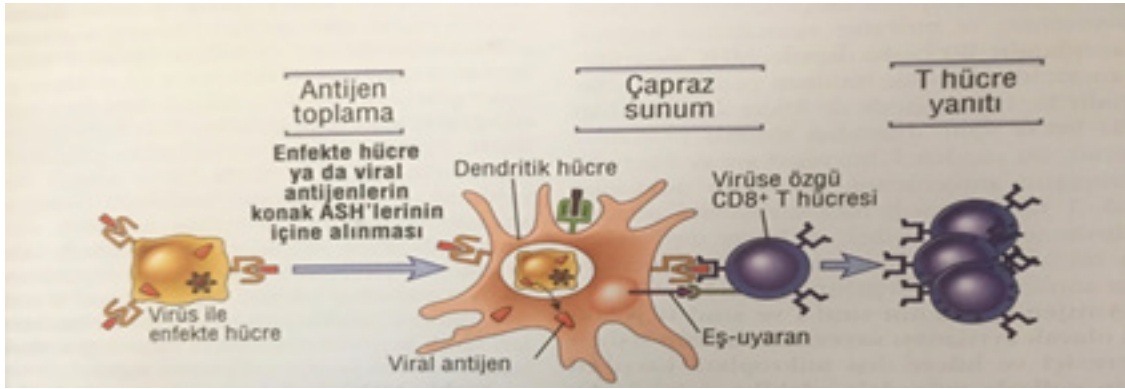
¹ Uzm. Dr., Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları AD., Romatoloji BD., dr_dilekturan@hotmail.com



Çapraz Sunum Yolları

Bununla birlikte, eksojen antijenler bazen “çapraz sunum” olarak adlandırılan bir fenomen olan MHC I molekülü ile ilişkili olarak bulunur (Şekil 6). T hücrelerinin bu şekilde hazırlanması ve eksojen olarak türetilmiş antijenlere karşı CTL tepkilerinin üretilmesi “çapraz hazırlama” olarak adlandırılır. Örnekler, allojenik nakledilen hücrelere, tümörle ilişkili antijenlere, APC’leri enfekte etmeyen virüs- lere ve sitozole girmeyen bakteri veya parazitlere verilen CTL yanıtlarını içerir (53). Çapraz sunum en

verimli şekilde CD141+ geleneksel dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler, çoğu hücre tipinde mevcut olmayan endositik bölme ile MHC I-yükleme mekanizması arasında düzenlenmiş kesişim yollarını kullanır. Çapraz sunum yollarının ayrıntılı bir karakterizasyonunun, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer patojenlerin yanı sıra tümör gibi CTL aktivitesi gerektiren hedeflere kalıcı hücresel bağışıklık sağlamak için tasarlanmış yeni nesil aşılarda geliştirilmesine yardımcı olması muhtemeldir.



Şekil 6. Enfekte hücrenin mikrobik antijenlerinin dendritik hücre tarafından çapraz sunumu (1)

SONUÇ

MHC antijenleri immün sistemin önemli yapıtaşlarıdır. Ayrıca HLA allellerindeki çeşitlilik başta otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ya da direnç oluşturmada ve doku transplantasyon başarısında en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S. (2021). Antigen Presentation to T Lymphocytes and the Function of Major Histocompatibility Complex Molecules. Abul K. Abbas (Eds.), *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed., pp. 123–150). Philadelphia, Saunders Elsevier.
2. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957;180 (4599):1430.
3. Male D, Peebles RS, Male V. (2001). T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. *Immunology*. (6th ed., pp. 91-189 New York, Mosby
4. Monos DS & Robert J. Winchester. (2019). The Major His-

tocompatibility Complex. *Clinical Immunology* (pp. 79-92) Elsevier.

5. Yalcin, B. Major histocompatibility complex (MHC) molecules: their common characteristics and relations with diseases. *TURKDERM-Archives of the Turkish dermatology and venerology*, 2013;47
6. Morris A, Hewitt C, Young S. The major histocompatibility complex: its genes and their roles in antigen presentation. *Mol Aspects Med*. 1994;15(5):377-503
7. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:105-11.
8. Roth DB. (2012). T cell receptors and MHC molecules. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (Eds). *Immunology* (8th ed., pp. 89-106). Philadelphia, Saunders Elsevier.
9. Radwan J, Babik W, Kaufman J, et al. Advances in the Evolutionary Understanding of MHC Polymorphism. *Trends Genet*. 2020;36(4):298-311.
10. Van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class II encoding genes. *Front Immunol*. 2011;2:48.
11. Kazansky DB. MHC restriction and allogeneic immune responses. *J Immunotoxicol*. 2008;5:369-84.
12. Yin L, Trenth P, Guce A, et al. Susceptibility to HLA-DM pro-



- tein is determined by a dynamic conformation of major histocompatibility complex class II molecule bound with peptide. *J Biol Chem.* 2014;289:23449-64
13. Fiset O, Wingbermuhle S, Tampe R, et al. Molecular mechanism of peptide editing in the tapasin-MHC I complex. *Sci Rep.* 2016;6:19085
 14. Campbell EC, Antoniou AN, Powis SJ. The multi-faceted nature of HLA class I dimer molecules. *Immunol.* 2012;136:380-4.
 15. Sieker F, May A, Zacharias M. Predicting affinity and specificity of antigenic peptide binding to major histocompatibility class I molecules. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10:286-96.
 16. Abualrous ET, Sticht J, Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and class II proteins: impact of polymorphism on antigen presentation. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:95-104.
 17. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol.* 2016 Nov;37(11):724-737.
 18. Thomas C, Tampé R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:9-15.
 19. Thomas C, Tampé R. MHC I assembly and peptide editing chaperones, clients, and molecular plasticity in immunity. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:48-56.
 20. Zaitoua AJ, Kaur A, Raghavan M. Variations in MHC class I antigen presentation and immunopeptidome selection pathways. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-1177.
 21. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017;8:292.
 22. de Almeida DE, Holoshitz J. MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self Nonsell.* 2011 ;2(1):43-48.
 23. Margulies DH, Jiang J, Natarajan K. Structural and dynamic studies of TAPBPR and Tapasin reveal the mechanism of peptide loading of MHC-I molecules. *Curr Opin Immunol.* 2020;64:71-79.
 24. Fleischmann G, Fiset O, Thomas C, Wieneke R, Tumulka F, Schneeweiss C, Springer S, Schäfer LV, Tampé R. Mechanistic Basis for Epitope Proofreading in the Peptide-Loading Complex. *J Immunol.* 2015;195(9):4503-13.
 25. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2012 ;24(1):105-11.
 26. de Bakker PI, Raychaudhuri S. Interrogating the major histocompatibility complex with high-throughput genomics. *Hum Mol Genet.* 2012 ;21(1):29-36.
 27. Mangalam AK, Taneja V, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol.* 2013;190:513-8.
 28. Kennedy AE, Ozbek U, Dorak MT. What has GWAS done for HLA and disease associations? *Int J Immunogenet.* 2017;44(5):195-211.
 29. Bodis G., Toth V., Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Methods Mol Biol.* 2018; 1802: 11-29.
 30. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, et al. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017; 18: 76.
 31. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:24-30.
 32. Nagy ZA. Alloreactivity: an old puzzle revisited. *Scand J Immunol.* 2012;75(5):463-70.
 33. Biragyn A, Longo DL. Neoplastic "Black Ops": cancer's subversive tactics in overcoming host defenses. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(1):50-9.
 34. Kim A, Sadegh-Nasseri S. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:9-15.
 35. Yin Y, Li Y, Mariuzza RA. Structural basis for self-recognition by autoimmune T-cell receptors. *Immunol Rev.* 2012;250(1):32-48
 36. Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(2):89-103.
 37. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:419-66.
 38. Truong HV, Sgourakis NG. Dynamics of MHC-I molecules in the antigen processing and presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:122-128.
 39. van Hateren A, Elliott T. The role of MHC I protein dynamics in tapasin and TAPBPR-assisted immunopeptidome editing. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:138-143.
 40. Boyle LH, Hermann C, Boname JM, et al. Tapasin-related protein TAPBPR is an additional component of the MHC class I presentation pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 ;110(9):3465-70.
 41. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:443-73.
 42. Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* 2019 ;71(3):161-170.
 43. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev.* 2009;229(1):5-11.
 44. Wu H, Deng Y, Zhao M, et al. Molecular Control of Follicular Helper T cell Development and Differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:2470.
 45. Pos W, Sethi DK, Call MJ, et al. Crystal structure of the HLA-DM-HLA-DR1 complex defines mechanisms for rapid peptide selection. *Cell.* 2012 ;151(7):1557-68.
 46. Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol.* 2015 ;34:130-6.
 47. Belizário JE, Brandão W, Rossato C, et al. Thymic and Postthymic Regulation of Naïve CD4(+) T-Cell Lineage Fates in Humans and Mice Models. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9523628.
 48. Ferrante A, Templeton M, Hoffman M, et al. The Thermod-



- ynamic Mechanism of Peptide-MHC Class II Complex Formation Is a Determinant of Susceptibility to HLA-DM. *J Immunol.* 2015;195(3):1251-61.
49. Zhou Z, Reyes-Vargas E, Escobar H, et al. Type 1 diabetes associated HLA-DQ2 and DQ8 molecules are relatively resistant to HLA-DM mediated release of invariant chain-derived CLIP peptides. *Eur J Immunol.* 2016 ;46(4):834-45.
50. Günther S, Schlundt A, Sticht J, et al. Bidirectional binding of invariant chain peptides to an MHC class II molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(51):22219-24.
51. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(4):203-16.
52. Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics.* 2019;71(3):171-187.
53. Blander JM. Regulation of the Cell Biology of Antigen Cross-Presentation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:717-753.

BÖLÜM 3

HÜCRESEL İMMÜNİTE

Emel YANTIR¹

GİRİŞ

Adaptif (özüml) immünite yanıtları, bağışıklık sistemini anlamayı kolaylaştırmak amacıyla "Hücresel İmmünite" ve "Hümorale İmmünite" olarak iki bölümde incelenmekte olsa da her iki sistem ayrılmaz bir bütünün parçalarıdır.

Hücresel bağışıklığın aracıları olan T lenfositler, kemik iliğinde üretilen, timusa göç eden ve burada olgunlaşan öncü hücrelerden kaynaklanır. Timusdan türetilen lenfositler olması nedeniyle "T lenfosit" olarak isimlendirilmiştir. Farklı fenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahip T lenfosit alt grupları vardır.

T hücrelerinin iki ana sınıfı, CD4⁺ T lenfositler ve CD8⁺ T lenfositlerdir. Bu ana sınıflar, hücre aracılı bağışık yanıtlarda farklı fonksiyonlara sahiptir. CD4⁺ efektör T lenfositlerin en önemli özelliği, esas olarak sitokin salgılayarak etki etmesidir. CD4⁺ T lenfositler ayrıca nötrofiller ve eozinofiller gibi diğer hücreleri de etkinleştirir, B lenfositlerden

antikor üretimini uyarır. CD8⁺ efektör T hücreler ise enfekte olmuş hücreleri ve tümör hücrelerini ortadan kaldırır (1). T lenfosit alt grupları aşağıda ayrıntılandırılmıştır.

T LENFOSİT ALT GRUPLARI

T hücreleri taşıdıkları CD (Cluster of Differentiation) proteinleri ekspresyonuna göre alt gruplara ayrılarak incelenmektedir. Kandaki ve lenfoid organlardaki çoğu T hücresi, CD4 veya CD8 eksprese eder. Ancak ikisini birden eksprese etmez ve sağlıklı insanlarda, CD4⁺:CD8⁺ T hücrelerinin oranı yaklaşık 2:1'dir. Genel olarak, CD4 ve CD8 proteinlerinin hücre yüzeyi ekspresyonuna dayanarak CD4⁺ T hücreleri yardımcı T lenfositler (Th; T helper) olarak, CD8⁺ T hücreleri ise sitotoksik T lenfositler (CTL; Tc; T cytotoxic) olarak isimlendirilir. Hem CD4⁺ Th lenfositler, hem de CD8⁺ Tc lenfositler aβ tipi T hücre reseptörleri eksprese eder ve efektör T hücrelerdir. Bu reseptörler T hücre reseptörü (T Cell Receptor; TCR) olarak adlandırılır. Günümüz-

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD., emel.yantir@ogu.edu.tr



oluşturur. Virüsler, hücre içi bakteriler, mantarlar, protozoanlar ve kanserli hücreler ile enfekte olmuş hücrelere karşı en etkili olan sistemdir. Bu nedenle, hücre aracılı bağışıklıktaki kusurlar, zorunlu hücre içi mikroplar olan virüsler ve bakterilerin yanı sıra fagositler tarafından elimine edilen bazı hücre dışı bakteri ve mantarların neden olduğu enfeksiyona karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Hümmoral immünite ile birlikte çalışan hücresel immünitenin T lenfosit aracılı reaksiyonları klinikte özellikle al-logreft reddi, antitümör bağışıklığı ve aşırı duyarlılık hastalıklarında önemlidir (1, 4).

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2021). *Cellular and Molecular Immunology* (Tenth Edit). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2019). *Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System* (Sixth Edit). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
3. Harlé G, Kowalski C, Garnier L, et al. Lymph Node Stromal Cells: Mapmakers of T Cell Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7785.
4. Alkan Ş, Hekim N. (2007). *Bağışıklık Bilimi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
5. Van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(6):363-373.
6. Abbas AK, Trotta E, D RS, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3(25).
7. Murphy KM, Weaver C. (2017). *Janeway's Immunobiology*. (Ninth Edit.). NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC.
8. Omilusik KD, Goldrath AW. Remembering to remember: T cell memory maintenance and plasticity. *Curr Opin Immunol*. 2019;58:89-97.
9. Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: Tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol*. 2019;4(34).
10. Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(1):55-70.

BÖLÜM 4

HÜMORAL İMMÜNİTE

Yahya GÜL¹

B LENFOSİT GELİŞİMİ

GİRİŞ

İnsanlarda B hücresi fetal yaşamda karaciğerde ve daha sonra kemik iliğinde olgunlaşır. B hücreleri üretiminde yaşla birlikte azalma olmakla birlikte yaşam boyunca kemik iliğinde üretilmeye devam eder. Erken B hücresinin hayatta kalabilmesi ve işlevi için kemik iliğinde yüzey immünoglobulin ekspresyonunun olması gerekir. Bu olaylar, lenf düğümleri, dalak ve bağırsaktaki peyer plakları gibi sekonder lenfoid dokulara göç eden olgun B hücrelerinin üretimi ile sonuçlanır. (1) En erken tanımlanabilir aşama, B progenitör hücresi olarak adlandırılır. Sonraki aşamalar pro-B hücresi, pre-B hücresi, naif veya olgun B hücresi, birkaç farklı tipte antijenle aktive olan B hücresi, plazma hücresi ve bellek B hücresidir.(2)

Kemik iliğinde prekürsör B hücreleri, antijenden bağımsız olarak gelişir ve immünoglobulin (Ig)

geninin yeniden düzenlenmesi sürecinden geçer. Progenitör B hücreleri, u ağır zincirleri eksprese eden öncü B (Pre B) hücrelerine farklılaşmak için Ig ağır zincir genlerini yeniden düzenler. Pre-B hücreler daha sonra IgM+ immatür B hücrelerine farklılaşmak için Ig hafif zincir genlerini yeniden düzenler ve daha sonra IgM+IgD+ olgun B hücreleri haline gelir. B hücresi gelişimi ve olgunlaşma yolunun her aşamasındaki kusurlar, primer immün yetmezliklere, otoimmün hastalıklara ve hatta B hücresi malignitelerine yol açabilir (3).

Gelişmekte olan B hücresinin membrana bağlı Ig, Igα ve Igβ (CD79a ve CD79b) koreseptörleri ve yardımcı sinyal iletim bileşenlerinden oluşan sağlam ve işlevsel bir B hücresi reseptör (BHR) kompleksi mevcut olmalıdır. Fonksiyonel bir BHR'nin ekspresyonu, B hücresi gelişimi, olgunlaşması ve kemik iliğinden salınması için esastır. BHR ayrıca sekonder lenfoid dokularda olgun B hücrelerinin antijen kaynaklı aktivasyonu sırasında kritik bir rol oynar.(4)

¹ Uzm. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, yahya.palu@hotmail.com



dan aktive edebilir. Protein antijenlerine verilen birincil ve ikincil antikor tepkileri farklıdır. İkincil yanıt, birincil yanıtla göre daha hızlı gelişir ve daha büyük miktarlarda antikor üretilir

KAYNAKLAR

1. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 2008; 112:1570.
2. Björck P, Kincade PW. CD19+ pro-B cells can give rise to dendritic cells in vitro. *J Immunol* 1998; 161:5795.
3. Wang Y, Liu J, Burrows PD, et al. B Cell Development and Maturation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1254:1-22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1.
4. Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. *Annu Rev Immunol* 2010;28:21–55
5. Matsuda F, Ishii K, Bourvagnet P, et al. İnsan immüno-globulin ağır zincir değişken bölge lokusunun tam nükleotid dizisi. *J Exp Med* 1998; 188:2151.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2018) Cellular and Molecular Immunology. (Ninth edition) Copyright: by Elsevier, Inc
7. Van Gent DC, Hiom K, Paull TT, Gellert M (1997) Stimulation of V(D)J cleavage by high mobility group proteins. *EMBO J* 16(10):2665–2670. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.10.2665>
8. Lieber MR. (2010) The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem* 79:181–211. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.052308.093131>
9. Chang HHY, Pannunzio NR, Adachi N, Lieber MR. (2017) Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 18(8):495–506. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.48>
10. Ramsden DA, Baetz K, Wu GE. (1994) Conservation of sequence in recombination signal sequence spacers. *Nucleic Acids Res.* 22(10):1785–1796. <https://doi.org/10.1093/nar/22.10.1785>
11. Ciubotaru M, Surleac MD, Metskas LA, et al. (2015) The architecture of the 12RSS in V(D)J recombination signal and synaptic complexes. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(2):917–931. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1348>
12. Ma YM, Pannicke U, Schwarz K, et al. Hairpin opening and overhang processing by an Artemis/DNA-dependent protein kinase complex in nonhomologous end joining and V(D)J recombination. *Cell.* 2002 108:781–94
13. Lieber MR. (2008) The mechanism of human nonhomologous DNA end joining. *J. Biol. Chem.* 283:1–5
14. Yamtich J, Sweasy JB. (2010) DNA polymerase family X: function, structure, and cellular roles. *Biochim. Biophys. Acta.* 1804:1136–50
15. Melchers F, Karasuyama H, Haasner D, et al. The surrogate light chain in B-cell development. *Immunol Today* 1993; 14:60.
16. Schuh W, Meister S, Roth E, Jäck HM. Cutting edge: signaling and cell surface expression of a mu H chain in the absence of lambda 5: a paradigm revisited. *J Immunol* 2003; 171:3343.
17. Van Zelm MC, van der Burg M, Langerak AW, et al. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol* 2011; 2:12.
18. Pillai S, Cariappa A (2009) The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol* 9(11):767–777. <https://doi.org/10.1038/nri2656>
19. Cerutti A, Cols M, Puga I (2013) Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 13(2):118–132. <https://doi.org/10.1038/nri3383>
20. Witt CM, Won W-J, Hurez V, Klug CA (2003) Notch2 haploinsufficiency results in diminished B1 B cells 1 B Cell Development and Maturation 21 and a severe reduction in marginal zone B cells. *J Immunol (Baltimore, MD: 1950)* 171(6):2783–2788. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.6.2783>
21. Berland R, Wortis HH (2002) Origins and functions of B1 cells with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol* 20:253–300. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064833>
22. Hardy RR, Hayakawa K, Parks DR, et al. (1984) Murine B cell differentiation lineages. *J Exp Med* 159(4):1169–1188. <https://doi.org/10.1084/jem.159.4.1169>
23. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S (1995) Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 7 (6):812–818. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(95\)80053-0](https://doi.org/10.1016/0952-7915(95)80053-0)
24. Chen ZJ, Wheeler J, Notkins AL. Antigen-binding B cells and polyreactive antibodies. *Eur J Immunol* 1995; 25:579.
25. Ehrenstein MR, Notley CA. The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:778.
26. Allman D, Pillai S (2008) Peripheral B cell subsets. *Curr Opin Immunol* 20(2):149–157. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.03.014><https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.6.2783>
27. Hoffmann A, Kerr S, Jellusova J, et al (2007) Siglec-G is a B1 cellinhibitory receptor that controls expansion and calcium signaling of the B1 cell population. *Nat Immunol* 8(7):695–704. <https://doi.org/10.1038/ni1480>
28. Chaudhuri J, Tian M, Khuong C, et al. (2003). Transcription-targeted DNA deamination by the AID antibody diversification enzyme. *Nature* 422, 726–730
29. Yang J, Reth M. Receptor Dissociation and B-Cell Activation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;393:27-43. doi: 10.1007/82_2015_482
30. Kurosaki T, Kometani K, Ise W (2015) Memory B cells. *Nat Rev Immunol* 15:149–159
31. Tanaka S, Baba Y. (2020) B Cell Receptor Signaling J.-Y. Wang (ed.), B Cells in Immunity and Tolerance, Advances

- in *Experimental Medicine and Biology* (pp 23-36) Springer Nature Singapore Pte Ltd. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_2
32. Gazumyan A, Reichlin A, Nussenzweig MC (2006) Ig beta tyrosine residues contribute to the control of B cell receptor signaling by regulating receptor internalization. *J Exp Med* 203:1785–1794
33. Hou P, Araujo E, Zhao T, et al. (2006) B cell antigen receptor signaling and internalization are mutually exclusive events. *PLoS Biol* 4:e200
34. Saijo K, Schmedt C, Su IH, et al. (2003) Essential role of Src-family protein tyrosine kinases in NF-kappaB activation during B cell development. *Nat Immunol* 4:274–279
35. Harwood NE, Batista FD. Early events in B cell activation. *Annu Rev Immunol* 2010; 28:185.
36. Peng SL. Signaling in B cells via Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:230.
37. Cyster JG, Ansel KM, Reif K, et al. Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles. *Immunol Rev* 2000; 176:181.
38. Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature* 1985; 314:537.
39. Luo W, Weisel F, Shlomchik MJ (2018) B cell receptor and CD40 signaling are rewired for synergistic induction of the c-Myc transcription factor in germinal center B cells. *Immunity* 48:313–326 e315
40. Chan TD, Gatto D, Wood K, et al. Antigen affinity controls rapid T-dependent antibody production by driving the expansion rather than the differentiation or extrafollicular migration of early plasmablasts. *J Immunol* 2009; 183: 3139–3149.
41. Young C, Brink R. Germinal centers and autoantibodies. *Immunology Cell Biology* 2020;98: 480–489. <https://doi.org/10.1111/imcb.12321>
42. Victora GD, Nussenzweig MC (2012) Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 30:429–457.
43. Allen CD, Cyster JG. Follicular dendritic cell networks of primary follicles and germinal centers: phenotype and function. *Semin Immunol* 2008; 20:14.
44. Stewart I, Radtke D, Phillips B, et al. Germinal center B cells replace their antigen receptors in dark zones and fail light zone entry when immunoglobulin gene mutations are damaging. *Immunity* 2018; 49: 477–489
45. Liu D, Xu H, Shih C, et al. T-B-cell entanglement and ICOSL-driven feedforward regulation of germinal centre reaction. *Nature* 2015.517:214–218
46. Javier M, Di Noia, Neuberger M.S. Molecular Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation. *Annu. Rev. Biochem.* 2007. 76:1–22
47. Goodman MF, Scharff MD, and Romesberg FE (2007). AID-initiated purposeful mutations in immunoglobulin genes. *Adv Immunol* 94, 127–155
48. Stavnezer J, Guikema JE, and Schrader CE (2008). Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol* 26, 261–292.
49. Kefei Yu, Michael R. Lieber. Current insights into the mechanism of mammalian immunoglobulin class switch recombination. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019 August ; 54(4): 333–351. doi:10.1080/10409238.2019.1659227.
50. Harris RS, Sale JE, Petersen-Mahrt SK ve Neuberger MS. AID is essential for immunoglobulin V gene conversion in a cultured B cell line *Curr Biol.* 2002 Mar 5;12(5):435–8. doi: 10.1016/s0960-9822(02)00717-0.
51. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, et al. (2000). Class Switch Recombination and Hypermutation Require Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID), a Potential RNA Editing Enzyme. *cell* 102 , 541-544.
52. Bransteitter R, Pham P, Scharff MD, and Goodman MF (2003). Activation-induced cytidine deaminase deaminates deoxycytidine on single-stranded DNA but requires the action of RNase. *Proc Natl Acad Sci* 100, 4102–4107.
53. DiNoia J, and Neuberger MS (2002). Altering the pathway of immunoglobulin hypermutation by inhibiting uracil-DNA glycosylase. *Nature* 419, 43–48.
54. Chaudhuri J, Basu U, Zarrin A, et al. (2007). Evolution of the immunoglobulin heavy chain class switch recombination mechanism. *Adv Immunol* 94, 157–214.
55. Huang C. (2020) Germinal centers reaction. J.-Y. Wang (ed.), *B Cells in Immunity and Tolerance, Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp 47-53) Springer Nature Singapore Pte Ltd. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_4
56. Wan Z, Lin Y, Zhao Y, Qi H (2019) TFH cells in bystander and cognate interactions with B cells. *Immunol Rev* 288:28–36
57. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM (2015) The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol* 15:160–171
58. Chang HD, Tokoyoda K, Radbruch A (2018) Immunological memories of the bone marrow. *Immunol Rev* 283:86–98.
59. Krautler NJ, Suan D, Butt D, et.al. (2017) Differentiation of germinal center B cells into plasma cells is initiated by high-affinity antigen and completed by Tfh cells. *J Exp Med* 214:1259–1267
60. Weisel F, Shlomchik M (2017) Memory B cells of mice and humans. *Annu Rev Immunol* 35:255–284

BÖLÜM 5

İMMÜNTOLERANS VE OTOİMMÜNİTE

Selime ERMURAT¹

GİRİŞ

Normal bağışıklık sisteminin en dikkat çekici özelliği, çok çeşitli etkenlerle reaksiyona girebilme yeteneğinin olmasıdır. İmmün sistemin sadece yabancı (non-self) antijenlere karşı immün cevap oluşturması ve kendi öz (self) antijenlerine karşı yanıt oluşturmaması beklenir. Vücudun normal lenfosit olgunlaşma süreci sırasında kendi antijenlerini tanıma yeteneğine sahip lenfositler üretmesine rağmen, bağışıklık sistemini aktive etmemesi-ne **'İmmüntolerans/Self tolerans'** denir (1).

İmmün tolerans, belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın olmaması durumu olup, yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için şarttır. Fakat bu mekanizmalar başarısız olduğunda bağışıklık sistemi kişinin kendi antijenlerine karşı antikor (otoantikor)ve/veya otoreaktif T hücre üreterek kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu durum **'otoimmünite'** olarak bilinir ve neden olduğu hastalıklara **'otoimmün hastalıklar'** denir (2).

Antijenle Karşılaşmanın Olası Sonuçları

Lenfositlerin spesifik antijenleriyle karşılaşması, üç farklı olasılığa yol açabilir (3).

İlk olasılık; Bağışıklık sisteminin 'klasik adaptif' tepkisidir. Lenfositler ve antijenler arasındaki karşılaşmayı takiben olağan tepki, MHC sınıf I veya sınıf II alelleri tarafından oluşturulan antijenik peptit için spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sahip lenfosit klonunun aktivasyonudur. MHC sınıf I alelleri tarafından antijen sunumu, sitotoksik CD8+ T lenfositlerini, MHC sınıf II alelleri tarafından antijen sunumu ise CD4+ T helper lenfositleri uyarır. Her durumda, antijen/lenfosit etkileşimini izleyen ilk etki, lenfosit aktivasyonudur, bu da antijene özgü klonun proliferasyonu, genişlemesi ve fonksiyonel farklılaşması ile sonuçlanır (Şekil-1) (4).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD., selimeermurat@hotmail.com



SONUÇ

İmmün tolerans, belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın olmaması durumu olup, yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için şarttır. Bu mekanizmalar başarısız olduğunda ise bağışıklık sistemi kişinin kendi öz-antijenlerine karşı antikor (oto-antikor) ve/veya otoreaktif T hücre üreterek kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu durum 'otoimmünite' olarak bilinir.

KAYNAKLAR

1. Paul WE (2003). Fundamental immunology (5th edition). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001; 345:340.
3. Immunological tolerance and autoimmunity. Romagnani S. Intern Emerg Med. 2006;1(3):187-96. doi: 10.1007/BF02934736.
4. Abbas AK, Lichtman AH. (2007) Temel İmmünoloji, İmmün sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları.
5. Nossal GJ. Cellular mechanisms of immunologic tolerance. Annu Rev Immunol 1983; 1: 33-62.
6. Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. Nat Immunol 2005; 6: 327-30
7. Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, Rudensky AY. Natural regulatory T cells and self-tolerance. Nat Immunol 2005; 6: 327-30.
8. Ian R Mackay. Tolerance and autoimmunity. Science, medicine, and the future Clinical review. BMJ 2000; 321:93-6.
9. Rose NR. Autoimmune diseases: tracing the shared threads. Hosp Pract (1995) 1997; 32:147.
10. Rose NR. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. Autoimmunity 2008; 41:419.
11. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol 2020; 16:565.
12. Schur PH. Laboratory testing for the diagnosis, evaluation, and management of systemic lupus erythematosus: Still more questions for the next generations: A Tribute and Thanks and in Memory of my mentor: Henry G. Kunkel. Clin Immunol 2016; 172:117.
13. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. Arthritis Rheumatol 2020; 72:1026.
14. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. J Autoimmun 2016; 74:182.
15. Slight-Webb S, Lu R, Ritterhouse LL, et al. Autoantibodies-Positive Healthy Individuals Display Unique Immune Profiles That May Regulate Autoimmunity. Arthritis Rheumatol 2016; 68:2492.
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; 349:1526.
17. Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. Nat Rev Genet 2016; 17:160.
18. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, et al. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J Autoimmun 2007; 29:1.
19. Peng Zhang and Qianjin Lu. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. Cellular and Molecular Immunology (2018) 15, 575-585.
20. Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. J Clin Invest 2017; 127:2946.
21. Miller FW, Pollard KM, Parks CG, et al. Criteria for environmentally associated autoimmune diseases. J Autoimmun 2012; 39:253.
22. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. J Autoimmun 2008; 30:5.
23. Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. Curr Opin Immunol 2017; 49:51.
24. Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. Dig Dis 2015; 33:131.
25. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife 2013; 2:e01202.
26. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. Ann Rheum Dis 2019; 78:947.
27. Fairweather D, Frischno-Kiss S, Rose NR. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. Rev Med Virol 2005; 15:17.
28. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2006; 18:462.
29. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. Curr Top Microbiol Immunol 2015; 390:365.
30. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. N Engl J Med 2001; 344:655.
31. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. Cell 2004; 117:265.
32. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. Immunol Rev 2019; 292:90.
33. Pisetsky DS. The central role of nucleic acids in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. F1000Res 2019; 8.
34. Blanco P, Viallard JF, Pellegrin JL, Moreau JF. Cytotoxic



- T lymphocytes and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:731.
35. Gregersen PK. Modern genetics, ancient defenses, and potential therapies. *N Engl J Med* 2007; 356:1263.
36. Emmi L, Romagnani S. Role of Th1 and Th2 cells in autoimmunity. In: *The Autoimmune Diseases*, Rose NR, Mackay IR (Eds), Academic Press, San Diego 2006. p.83.
37. KLİMUD. (2015) Klinik örmekten sonuç raporuna uygulama rehberi.
38. Braunwald E, et al. (2004) *Harrison principles of internal medicine*.
39. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14:426.
40. Pisetsky DS. Fulfilling Koch's postulates of autoimmunity: anti-NR2 antibodies in mice and men. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2349.

BÖLÜM 6

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Şefika İlknur KÖKCÜ KARADAĞ¹

GİRİŞ

İmmün sistemin aşırı çalışarak doku hasarına ve hastalıklara yol açması durumunda aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları gelişir. Aşırı duyarlılık yabancı antijenlere karşı verilen bozuk ya da kontrolsüz yanıt sonucu gelişen doku hasarı veya self tolerans bozukluğuna bağlı immünsistemin öz antijenlerine karşı da ortaya çıkabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle antijen ile ilk karşılaşmada ortaya çıkmaz, sıklıkla takip eden karşılaşmalar sonucu oluşur. Organizmanın kendi antijenlerine karşı geliştirdiği yanıt otoimmünite denir, bu nedenle oluşan hastalıklara ise otoimmün hastalıklar denilir (1).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları antikorlar aracılığıyla veya hücresel reaksiyonlar şeklinde oluşurlar. Antikorlar aracılığıyla oluşan reaksiyonlara erken aşırı duyarlılık reaksiyonları, hücresel kaynaklı olan-

lara ise geç aşırı duyarlılık reaksiyonları da denir. Coombs ve Gell tarafından ilk kez 1970 yılında I, II, III (erken tip) ve IV (geç tip) olmak üzere 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlanmıştır. Antikorlar Tip I, II ve III aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynarken, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda antikorlar rol oynamamaktadır. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu “hücresel aşırı duyarlılık” olarak adlandırılır (2). (Tablo 1)

Tip I ani aşırı duyarlılık reaksiyonunda TH2 hücrenin etkinleşmesi ile IgE antikorü üretilir, daha sonra bu IgE antikorü mast hücre yüzeyindeki Fc reseptörüne bağlanır, tekrarlayan uyarılarda reaksiyon olur. Tip II’de hücre yüzeyi veya ekstrasellüler matriks antijenlerine karşı oluşan IgE dışı antikorlar, antijenin bulunduğu dokuda lokalize hastalığa neden olur. Tip III’te immünkompleks birikerek çeşitli dokuların damarlarında birikip inflamasyona neden olur (1).

¹ Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD., drillknurkoku@gmail.com

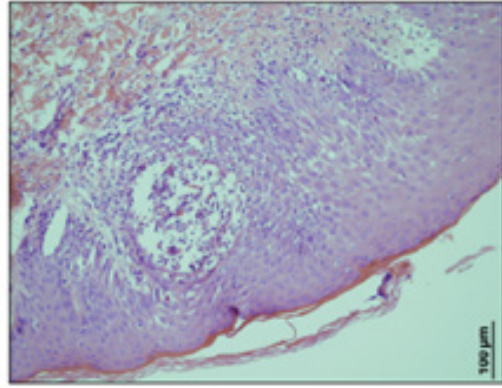


Tip IVd: Th17 ilişkili nötrofilik inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. Örnek; AGEP, Behçet hastalığı (11)

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP)

Tip IVd reaksiyonudur. T lenfosit aracılı nötrofilik inflamasyon olur. Ani başlangıçlı derinin steril nö-

trofilik enflamasyonu ile karakterizedir. Jeneralize eritemli zemin üzerinde çok sayıda küçük nonfoliküler püstüller görülür. En sık neden ilaçlardır. AGEP nedeni ilaçlar ise ilaç kesildikten sonra hızla düzelme olur. Laboratuvar da nötrofili görülür (15).



Şekil 10a ve b: Birleşme eğilimi gösteren yaygın papülopüstüller (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji hasta arşivi)

SONUÇ VE ÖZET

Aşırı duyarlık reaksiyonları antikorlar aracılığıyla veya hücresel reaksiyonlar şeklinde oluşurlar. I, II, III (erken tip, hücrel) ve IV (geç tip, hücrel) olmak üzere 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlanmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucunda çeşitli hastalıklar görülebilmektedir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında öykü, fizik muayene, reaksiyon gelişme zamanları, laboratuvar bulguları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abbas, A. K., Lichtman, H. A., & Pillai, S. (2016). Cellular and Molecular Immunology (9th edition). Philadelphia: Elsevier Inc.
2. Coombs, P. R. A., & Gell, P. G. H. (1968). Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity

and disease. Gell RRA (ed), Clinical Aspect of Immunology (p.575-96). England: Oxford University Press

3. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., et al. (2001). Allergy and Hypersensitivity. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. (Eds), Immunobiology (5th edition). New York: Garland Publishing
4. Pichler W. J. (2007). Drug Hypersensitivity (p. 168-189). Basel: Karger
5. Bircher A. J. (2007). Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction; Clinical perspectives. Pichler WJ (ed), Drug hypersensitivity (p. 352-65). Basel: Karger.
6. Hopp RJ. Hypersensitivity Reactions: An Everyday Occurrence in Pediatric Allergy Clinics. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. 2020; 33: 12-18. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1109>
7. Abbas, M., Moussa, M., & Akel, H. (2021). Type I Hypersensitivity Reaction. In StatPearls: StatPearls Publishing.
8. Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology. International archives of allergy and immunology. 2018; 177: 324-333. <https://doi.org/10.1159/000494931>
9. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2021.



Jun 11, Immediate Hypersensitivity Reactions.

10. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;1;40:470-473. doi: 10.2500/aap.2019.40.4274.
11. Frank M. M., & Hester C. G. (2009) Immune Complexes and Allergic Disease. Askinson N. F., Bochner B. S., Burks A. W., et al. (Eds), *Middleton's Allergy Principle and Practice* (p.787-800) Philadelphia: Elsevier Inc.
12. Benjamin L. E. (2008) Serum sickness. Baren J. M., Rothrock S. G., Brennan J. A. (Eds), *Pediatric Emergency Medicine* (p. 741-743). Philadelphia: Elsevier Inc
13. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergy international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 2019; 68:301–308. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>
14. Lin CC, Chen CB, Wang CW. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16: 373-387
15. Lee J, Endicott A, Shinkai K. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *JAMA Dermatol.* 2021; 157:589. doi:10.1001/jamadermatol.2020.5187

BÖLÜM 7

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER VE GÜNCEL TEDAVİLERİ

Güzin ÖZDEN¹

GİRİŞ

Primer immün yetmezlik (PIY) doğuştan meydana gelen 400 den fazla tanımlanmış genetik hatalardan oluşan bir gruptur (1, 2). 2007’de yayınlanan bir çalışmada, iyi tanımlanmış primer immün yetmezlik bozukluklarının prevalansı Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 1200 kişide 1 olarak tahmin edilmiştir ve bu, önceki tahminlerden 10 kat daha yüksektir (3). PIY hastalıklarının en sık nedeni humoral immün yetersizliklerdir. % 65 B hücre (antikor) yetersizliği % 15 Kombine immün yetersizlik % 5 T Hücre (hücresel) eksiklikleri % 10 Fagosit fonksiyon bozukluğu % 5 Kompleman eksikliğidir (4). Bu bozuklukların bazıları, özellikle bazı antikor kusurları, hafif veya orta klinik şiddettedir (örneğin, spesifik antikor eksikliği, immünoglobulin G [IgG] alt sınıf eksiklikleri, selektif immünoglobulin A [IgA] eksikliği) ve erişkinliğe kadar rutin olarak saptanmaz (5, 6). Klinik olarak değişken olup; şiddetli veya olağandışı enfeksiyonları, otoimmün hasta-

lıkları, maligniteleri veya komplikasyonları içerir. PIY etyolojisinde genetik eksiklikler, kromozom anomalileri, metabolik hastalıklar, ilaçlar, vitamin eksiklikleri ve enfeksiyonlar olabilir (7).

- Bir PIY’i gösterebilecek önemli işaretler şunları içerir:
- Tekrarlayan, olağandışı veya tedavisi zor enfeksiyonlar
- Büyüme geriliği veya kilo kaybı
- Tekrarlayan pnömoni, kulak enfeksiyonları veya sinüzit
- Enfeksiyonların tedavisi için çok sayıda antibiyotik veya IV antibiyotik kullanılması
- Organların veya cildin tekrarlayan derin apseleri
- Ailede PIY öyküsü
- Lenf bezlerinin büyümesi, Splenomegali
- Otoimmün hastalık
- Ciddi atopik hastalık

Uluslararası İmmünoloji Dernekler Birliğinin (IUIS) sınıflandırması; (2, 8, 9)

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Alerji ve Klinik İmmünoloji, drkocamazguzin@hotmail.com



tikor üretim kusurları olan PIY hastalarının hayatlarını değiştirir. Çünkü en sık başvuru nedeni enfeksiyonlardır. Aşılama, profilaktik anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral ilaçlar gibi önleyici tedaviler ve gerektiğinde izolasyon uygulanması da tedaviler kadar önemli olmaktadır.

PIY'in çoğu yıkıcıdır ve progresif morbidite ve erken mortaliteyi önlemek için kesin bir tedavi gerektirir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHSCT) birçok PID için tedavi edicidir ve tıptaki ilerlemeler daha iyi sonuçlar sağlarken, prosedür hala greft yetmezliği veya graft-versus-host hastalığından (GvHD) kaynaklanan mortalite ve morbidite riski taşımaktadır.

Otolog hematopoietik kök hücre gen tedavisi (HSC GT), allojenik bir yaklaşımın komplikasyonları olmadan hematopoietik soylar arasındaki genetik kusurları düzeltme potansiyeline sahiptir. PID için HSC GT son yirmi yıldır geliştirilmektedir ve adenoazin deaminaz eksikliği olan şiddetli kombine immün yetmezlik (ADA-SCID) hastaları için onay alan ilk HSC-GT tedavi protokolüdür.

Yeni gen düzenleme teknolojileri, viral gen eklenmesiyle ilgili bazı problemlerin üstesinden gelme potansiyeline sahiptir. PIY için HSC GT büyük umut vaat etmesine rağmen, her hastalık için benzersiz olması ve hastalığa özgü bir yaklaşım gerektirmesinin yanında özellikle gama-retroviral gen ekleme yaklaşımlarından insersiyonel mutajenez ve gen düzenleme tekniklerinden kaynaklanan olası hedef dışı toksisite riskleri sorun oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Correction to: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*,40(1),65. Doi: 10.1007/s10875-020-00763-0.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*,40(1),24-64. Doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United

- States. *Journal of clinical immunology*,27(5),497-502. Doi: 10.1007/s10875-007-9103-1.
4. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology*,34(4),398-424. Doi: 10.1007/s10875-014-0003-x.
5. García JM, Gamboa P, de la Calle A, et al. Diagnosis and management of immunodeficiencies in adults by allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol*,20(3),185-94.
6. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Current opinion in infectious diseases*,23(4),359-64. Doi: 10.1097/QCO.0b013e32833bc1b0.
7. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Frontiers in immunology*,5,162. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
8. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of clinical immunology*,38(1),96-128. Doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
9. Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Current opinion in pediatrics*,30(6),806-20. Doi: 10.1097/mop.0000000000000699.
10. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-Based Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Primary Immunodysregulatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*,7(3),761-73. Doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.017.
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*,139(3s),S1-s46. Doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
12. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*,31(3),323-31. Doi: 10.1007/s10875-011-9512-z.
13. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and experimental immunology*,169(2),172-81. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04594.x.
14. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,137(1),21-30. Doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
15. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*,130(4),951-7.e11. Doi:



- 10.1016/j.jaci.2012.06.021.
16. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*,9(6),525-30. Doi: 10.1097/ACI.0b013e328332be33.
 17. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*,144(2),584-93.e7. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.051.
 18. Zhang SY, Herman M, Ciancanelli MJ, et al. TLR3 immunity to infection in mice and humans. *Current opinion in immunology*,25(1),19-33. Doi: 10.1016/j.coi.2012.11.001.
 19. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*,132(3),515-25. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
 20. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*,141(2),474-81. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.980.
 21. Maarschalk-Ellebroek LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *Journal of clinical immunology*,34(6),642-54. Doi: 10.1007/s10875-014-0068-6.
 22. Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,139(3),238-48. Doi: 10.1016/j.clim.2011.01.008.
 23. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Frontiers in immunology*,7,365. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00365.
 24. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunological reviews*,291(1),174-89. Doi: 10.1111/imr.12791.
 25. Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scandinavian journal of immunology*,85(1),13-29. Doi: 10.1111/sji.12506.
 26. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*,126(3),602-10.e1-11. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.
 27. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*,143(3),852-63. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.024.
 28. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clinical immunology (Orlando, Fla)*,117(2),133-43. Doi: 10.1016/j.clim.2005.07.006.
 29. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood*,131(8),917-31. Doi: 10.1182/blood-2017-09-807487.
 30. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, et al. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *The Journal of clinical investigation*,127(5),1689-99. Doi: 10.1172/jci90367.
 31. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science (New York, NY)*,341(6148),1233151. Doi: 10.1126/science.1233151.
 32. Fox TA, Booth C. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *British journal of haematology*,193(6),1044-59. Doi: 10.1111/bjh.17269.

BÖLÜM 8

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Şeyhan KUTLUĞ¹

GİRİŞ

Normal hücrelerin büyümesi kontrollü bir şekilde düzenlenmektedir. Kimyasal, fiziksel veya biyolojik bir nedenle bu kontrollü düzenleme mekanizması bozulabilir. Bu bozulma onkogenlerin (tümör gelişimini indükleyen genler) aktifleşmesiyle veya tümör süpresör genlerin (tümör hücre baskılayan genler) inaktifleşmesiyle olabilir. Sonuçta kontrolsüz büyüme gerçekleşmeye başlar. Bu büyüme saptandığında tümörden bahsedilir. Tümör sınırsız büyür ve metastaz yaparsa malign kanser olarak kabul edilir (1).

Kanser, tümör ile onun mikroçevresi arasında gerçekleşen uzamış bir inflamasyonun neden olduğu sistemik bir hastalıktır (2). Anti-tümör immün cevap, periferik lenfoid sistemin katılımıyla oluşur. Neredeyse tüm immün hücreler kanser biyolojisine katılır (1,2). Doğuştan gelen ve hazır olan anlamına gelen “doğal bağışıklık” (innate immünyite) hücreleri ile sonradan kazanılan “adaptif bağışıklık” hücreleri, kanser öncesi aşamalar da dahil olmak

üzere, kanser gelişimini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedirler (3). Son iki dekadda adaptif bağışıklığın önemli iki kavramı olan immün gözetimin (immüne surveillance) ve immün düzenlemenin (immüne editing) gösterilmesiyle tümör immünolojisi daha da gelişmiştir (1,3). Bazı kanser immünoterapilerinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörlerinin (anti-CTLA4, anti-PD1 ve anti-PDL1 gibi) başarılı sonuçları bu gelişimin eseri. Bu yüzden tümör immünolojisi, tümör mikroçevresindeki lokal immün cevaba odaklanmıştır (2). Lokalize anti-tümör immün cevap ise periferik lenfoid dokunun katılımıyla olur (1,4).

Tümör ile immün sistemin sıkı ilişkisini başka faktörler de göstermektedir. Bunlardan bazıları; mononükleer infiltrasyona uğramış tümörlü olguların prognozunun daha iyi olması, bazı tümörlerin spontan gerilemesi, bazı primer tümörlerin ortadan kaldırılmasıyla metastazların immün hücreler tarafından uzaklaştırılması, primer veya sekonder immün yetmezliklerde artmış tümör sıklığının ol-

¹ Uzm. Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, seyhankutlug@hotmail.com



(immüne checkpoint) proteinlerinden “programlı hücre ölüm proteini-1” (PD-1), transmembran proteini-1’dir. İnhibitör özellikte moleküldür. Programlı hücre ölüm proteini ligandı-1 (PD-L1) ve PD-L2 ye bağlanır. Sonuçta tümör hücrelerin apoptozunu inhibe eder, periferik T hücrelerin yorulmasına neden olur ve efektör T hücrelerin Treg hücrelere dönüşmesini destekler (22). Bazı tümörlerde bu molekülün inhibisyonu (nivolumab ile) anti-tümoral etki sağlar. Diğer bir kontrol noktası proteini sitotoksik T hücre ilişkili protein-4 (CTLA-4)’tür. Bu protein aslında CD4 ve CD8 T hücre aktivasyonunda fizyolojik bir fren mekanizmasıdır. Ancak anti-tümöral immünite için bu aktivasyon gereklidir. Bu molekülün inhibisyonu bazı spesifik tümörlerde küçülme yapmıştır. Anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab) ilk onaylanan immün kontrol noktası inhibitörlerden biridir. Bu grup içinde başka immün kontrol inhibisyon noktaları da mevcuttur (BTLA, VISTA, TIM-3, LAG3, CD47). Kontrol noktası inhibitörleri kombine halinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bir monoklonal antikor olan anti-CD20 (rituksimab) ise B hücreli lenfomada kullanılmaktadır (3).

Ko-stimülatör agonistleri anti-tümöral aktivite için kullanılmaktadır. Bunlardan başlıca olanlar; 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), GITR (CD357), ICOS, CD40, C40, CD28 agonistleridir (4,23). Ex-vivo olarak T hücre manipülasyonları da anti-tümör aktivitede kullanılmaktadır. Genetik modifiye edilmiş kimerik antijen reseptör T hücreleri, tümör infiltre eden T hücreleri bunlardan bazılarıdır (20,21,24). CD3’e yönelik antikorlar (BİTEs), monoklonal T hücre reseptörler (ImmTACs) yeni geliştirilen ve spesifik hücreleri hedefleyen tedavilerdir (25). Tümör hücrelerinin kendi antijenlerinin prezentasyonunu sağlayarak anti-tümör immünite tarafından tanınmasını sağlamak amacıyla onkolitik virüsler de (T-VEC) kullanılmaktadır (26). Bu virüsler kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte kullanılabilirler. Diğer yeni geliştirilen anti-tümör moleküller şunlardır: Anti-KIR antikorları (anti-killer immünoglobulin-like receptor), CSF-1R (colony stimulating factor 1 receptor) inhibitörleri, IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase 1) inhibitörleri,

prostatik asit fosfataz aşılı (20,21).

SONUÇ

Kanser biyolojisi ile immünoloji ilişkisi hızla gelişmektedir. Bunun en önemli kanıtı kanser immünoterapi alanında son dekatta yaşanan gelişmelerdir. Nobel tıp ödülünün 2018 yılında tümör immünolojisi alanında verilmesi, bu alanın kesin olarak tanınması ve güncel olduğu anlamına gelmektedir (3). Son yıllarda klinik çalışmalar konvansiyonel kanser tedaviler ile kanser immünoterapinin kombinasyonuna odaklanmıştır. Sonuçta tümör immünolojisi aydınlatıldıkça kanser tedavilerindeki başarının daha da artacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;25:1565-1570.
2. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021;21:345-359.
3. Galon J, Bruni D. Tumor Immunology and Tumor Evolution: Intertwined Histories. *Immunity*. 2020;52:55-81.
4. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32:1267-1284.
5. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol*. 2015;6:202.
6. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. *Immunol Rev*. 2014;259:245-258.
7. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. 2015;125:3356-3364.
8. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol*. 2014;5:276.
9. Wang W, Li X, Zheng D, et al. Dynamic changes and functions of macrophages and M1/M2 subpopulations during ulcerative colitis-associated carcinogenesis in an AOM/DSS mouse model. *Mol Med Rep*. 2015;11:2397-2406.
10. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, et al. Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression. *Front Immunol*. 2014;5:489.
11. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:47-55.
12. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011;12:492-499.

13. Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, et al. Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4⁺ T Cell Immunity. *Cell*. 2019;177:556-571.e16.
14. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *J Immunol*. 2014;192:2689-2698.
15. Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:200-218.
16. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature*. 2012;482:400-404.
17. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:Suppl:S185-S198.
18. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160:48-61.
19. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375:819-829.
20. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020;52:17-35.
21. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:a028472.
22. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011;3:111ra120.
23. Takeda K, Kojima Y, Uno T, et al. Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J Immunol*. 2010;184:5493-5501.
24. Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight*. 2019;5:e122627.
25. Oates J, Hassan NJ, Jakobsen BK. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which. *Mol Immunol*. 2015 Oct;67(2 Pt A):67-74.
26. Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2014;6:226ra32.

BÖLÜM 9

DERİ PRICK TESTLERİ

Yurda ŞİMŞEK¹

Deri prick testleri, tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili yani İmmünoglobulin E (IgE) aracılı alerjik hastalıklar için birincil tanı yöntemidir. Deri testi ilk olarak 1865'te Blackley tarafından uygulanmış, sonrasında 1924'te Lewis ve Grant tarafından prick test olarak tanımlanmış, 1970'lerde Pepys tarafından modifiye edildikten sonra günümüzdeki haliyle kullanımı yaygınlaşmıştır (1,2).

Deri prick testleri basit, hızlı yapılabilen, düşük maliyetli ve son derece hassas testlerdir. Bu nedenle de alerji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Ancak doğru bir şekilde yapılmadığında yanlış pozitif veya negatif sonuçlar alınabilir. Bununla birlikte uygun teknikle yapılsa bile her pozitif reaksiyon hastaların semptom yaşayacağı anlamına gelmez, çünkü hastalarda klinik semptomlar olmaksızın alerjene özgü IgE sentezi olabilir. Bu nedenle uzman bir kişi tarafından doğru yöntemle yapılması ve sonuçların klinik bulgularla birlikte yorumlanması kritik öneme sahiptir.

Deri testleri alerjik hastalıkların tanısının yanı sıra alerjik yanıtın patofizyolojisini anlamak, antialerjik tedavilerin etki mekanizmalarını değerlendirmek, epidemiyolojik ve farmakolojik çalışmalarda genel veya spesifik popülasyon duyarlılık profillerini analiz etmek ve alerjen solüsyonları standardize etmek için de kullanılır (1,3).

DERİ YANITININ PATOFİZYOLOJİSİ

Derideki IgE aracılı alerjik yanıt, proinflatuar ve nörojenik araçlarla oluşan hiperemi ve endurasyon reaksiyonuyla sonuçlanır. Alerjen maruziyetinin neden olduğu mast hücre degranülasyonu sonucu histamin ve triptaz salımı yaklaşık 5 dakikada başlar ve 30 dakikada pik yapar, oluşan hiperemi ve endurasyon reaksiyonunun başlıca aracısı histamindir (4,5). İnflamasyonun nörojenik ve hücrel bileşenleri de reaksiyona katılır. Substance P ve daha az ölçüde, nörokinin A veya kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP), doza bağlı hiperemi ve en-

¹ Uzm. Dr., Çocuk Alerji ve İmmünoloji Özel Muayenehane yurdabasbay@yahoo.com



%30'unda saptanır. Avrupa'daki inhalan alerjenler arasında çimen için %88.4 en yüksek klinik anlamlılık, çınar ağacı içinse %59.9 en düşük klinik anlamlılık gösterilmiştir (31). Bununla birlikte, klinik bulgusu olmayanlarda saptanan pozitif deri testi sonuçları, sonraki alerjik semptomların başlangıcını önceden haber verebilir. Prospektif çalışmalar, duyarlı bireylerin %30 ila %60'ının daha önce pozitif cilt testi yanıtına neden olan alerjenlere maruz kalmaya bağlı alerjik semptomlar geliştirdiğini göstermiştir (32,33)

Allergen solüsyonlardaki kontaminasyonlar, uygulama sırasında travmatik etki, dermatografizm, akut/kronik ürtiker, kutanöz mastositoz, şiddetli atopik dermatit ve alerjen solüsyonlarının yakın yerleştirilmesi sonucu yakında olan güçlü pozitif reaksiyon etkisi yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Alerjen solüsyonun zayıf potensli olması, cilt reaktivitesini baskılayan ilaç kullanımı, bebeklerde ve yaşlı hastalarda yaşa bağlı deri reaktivitesinin düşük olması, uygun olmayan teknik nedeniyle alerjen solüsyonun cilde penetre olmaması, ultraviyole radyasyona maruz kalma yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (9).

Pozitif kontrol solüsyonlarının kullanımı, azalmış cilt reaktivitesine bağlı yanlış negatif sonuçların, negatif kontrol solüsyonlarının kullanımı ise cilt reaktivitesinin arttığı dermatografizm gibi durumlardaki yanlış pozitif sonuçların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir

Sistemik bir reaksiyondan ve anafilaksiden sonra 6 haftaya kadar refrakter periyoda bağlı deri prick testinde yanıtsızlık söz konusu olabilir (34).

Standartlaştırılmış solüsyonlar kullanıldığında, spesifik IgE testleri ile deri prick testlerinin karşılaştırılmasında paralellik alerjenlere bağlı olarak %85 ile %95 arasındadır. Deri testleri spesifik IgE testlerinden daha duyarlı ancak daha az özgündür (35,36).

SONUÇ

EAACI ve AAAAI deri prick testlerini, doğru bir şekilde yapıldığında, alerjik reaksiyonları saptamak

için en uygun ve en ucuz tarama yöntemi olarak kabul etmektedir (10,37). Bununla birlikte, standart alerjenler ve yöntemlerle prick testlerinin tanısal etkinliği tam olarak sağlanana kadar, negatif sonuçların, özellikle ilaçlar ve böcek zehirleri için daha duyarlı intradermal tekniklerle doğrulanabilir. Yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçlar elendikten sonra test sonuçlarının doğru yorumlanması, öykü ve fiziksel bulgular hakkında kapsamlı bir bilgi gerektirir.

Deri prick testleri uygulaması son derece güvenli olmakla birlikte inhalan alerjenlerle sistemik reaksiyonlar rapor edilmiştir, ölüm ise bildirilmemiştir (38,39).

Doğru teknik ve malzeme kullanılarak yapılan deri prick testleri, IgE aracılı hastalıkların teşhisi için klinisyenin en büyük yardımcısıdır. Hastanın klinik bulguları ile sonuçları yorumlamak alerjiden kaçınma ile hastalığın kontrolünde kritik fayda sağlarken ve alerjen immünoterapisi gibi ileri tedavi basamaklarının planlanmasına da olanak sağlar.

KAYNAKLAR

1. CM Anca, Bousquet J, Demoly P. (2020). In Vivo Methods for the Study and Diagnosis of Allergy. In: Bursk AW, Holgate ST, O'Hehir RE, et al. (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice (9th ed., pp.1097-1110). Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences,
2. J Pepys: Skin testing. Br J Hosp Med. 1975;14:412-425.
3. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica G W et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. World Allergy Organ J. 2020 Feb 25;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080. Erratum in: World Allergy Organ J. 2021 Jun 17;14(7):100557.
4. MM Friedman, M Kaliner. Ultrastructural changes in human skin mast cells during antigen-induced degranulation in vivo. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:998-1005.
5. M Shalit, LB Schwartz, C von-Allmen, et al. Release of histamine and tryptase during continuous and interrupted cutaneous challenge with allergen in humans. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:117-125.
6. JC Foreman. Substance P and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and in human skin. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1987;82:366-371.
7. V Piette, E Bourret, J Bousquet, et al. Prick tests to aeroallergens: is it possible to simply wipe the device between tests? Allergy. 2002;57:940-942.

8. O Nahas, G Mania Byron, JL Bourrain, et al. Do we need more proofs for not using the same device for several subsequent skin prick tests? *Clin Exp Allergy*. 2019; 49(10):1374-1378. doi: 10.1111/cea.13458.2019.
9. P Demoly, V Piette, J Bousquet. (2003). In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. NF Adkinson Jr JW Yunginger WW Busse et al. *Allergy: principles and practice*. (6th ed.,pp. 631-655). New York. Mosby.
10. IL Bernstein, Li JT, DI Bernstein, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology: Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:S1-148. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60305-5.
11. J Bousquet, L Heinzerling, C Bachert, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24.
12. AD Adinoff, DM Rosloniec, LL McCall, et al. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:766-774.
13. X Justo, I Díaz, JJ Gil, et al. Medical device for automated prick test reading. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018;22(3):895-903. doi: 10.1109/JBHI.2017.2680840.
14. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, et al. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):391-8. doi: 10.1159/000329870.
15. P Schmid-Grendelmeier, R Cramer. Recombinant allergens for skin testing. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125:96-111. doi: 10.1159/000053803.
16. EN Mills, AR Mackie. The impact of processing on allergenicity of food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:249-253. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282ffb123.
17. P Bégin, A Des Roches, M Nguyen, et al. Freezing does not alter antigenic properties of fresh fruits for skin testing in patients with birch tree pollen-induced oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1624-1626. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.028.
18. F Rance, A Juchet, F Bremont, et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997;52:1031-1035. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02427.x.
19. V Bordignon, SE Burastero. Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:129-135.
20. C Kirmaz, H Yuksel, N Mete, et al. Is the menstrual cycle affecting the skin prick test reactivity? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004;22:197-203 2004.
21. IS Choi, SS Lee, E Myeong, et al. Seasonal variation in skin sensitivity to aeroallergens. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5:301-308. doi: 10.4168/aa.2013.5.5.301.
22. E Vocks, K Stander, J Rakoski, et al. Suppression of immediate-type hypersensitivity elicitation in the skin prick test by ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:236-240. doi: 10.1111/j.1600-0781.1999.tb00096.x.
23. M Uehara: Reduced histamine reaction in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1982;118:244-245.
24. A Antico, M Arisi, G Lima. Anomalous cutaneous absorption of allergens as cause of skin prick testing adverse reactions in adult patients. Clinical and experimental evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:126-131.
25. A Purohit, C Duvernelle, M Melac, et al. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:387-392.
26. DS Pearlman, J Grossman, EO Meltzer. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:258-262.
27. A Des Roches, L Paradis, YH Bougeard, et al. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:522-527.
28. YE Ong, A Menzies-Gow, J Barkans, et al. Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:558-564.
29. R Vieira Dos Santos, M Magerl, P Martus, et al. Topical sodium cromoglycate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162:674-676.
30. S Weissenbacher, C Traidl-Hoffmann, K Eyerich, et al. Modulation of atopy patch test and skin prick test by pretreatment with 1% pimecrolimus cream. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140:239-244.
31. GJ Burbach, LM Heinzerling, G Edenharter, et al. GA(2) LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64:1507-1515.
32. U Bodtger, LK Poulsen, HJ Malling: Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:149-154.
33. EA Pastorello, C Incorvaia, C Ortolani, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:580-587.
34. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Aug;100(2):182-4. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70222-7. PMID: 9275138.
35. MJJS Crobach, JO Hermans, AA Kaptein, et al. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care*. 1998;16:30-36.
36. JS van-der-Zee, H de-Groot, P van-Swieten, et al. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vit-



- ro, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol*.1998;82:268-281.
37. Position paper: allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*.1993;48:48-82.
38. G Liccardi, G D'Amato, GW Canonica, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:75-78.
39. A Babayigit Hocaoglu, F Cipe, C Aydogmus. Are skin prick tests really safe? A case of anaphylaxis caused by skin prick testing with inhalant allergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*.2015; 43:215-216.

BÖLÜM 10

DERİ YAMA TESTLERİ

Şule KIZILTAŞ¹

GİRİŞ

İlk olarak Alman dermatolog Josef Jadassohn tarafından, 1895 yılında tanımlanan yama testi, halen alerjik kontakt dermatit tanısında altın standart tanı testi olarak kullanılmaktadır (1-2). Kronik, kaşıntılı, egzamatöz veya likenifiye dermatiti olan herhangi bir hastada, altta yatan veya ikincil alerjik kontakt dermatitten şüpheleniliyorsa endikedir (3). Doku hasarına yol açabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarından Tip IV hipersensitivite reaksiyonu, CD4+ T hücre aracılıklı hücrel bir immün yanıtıdır. Farklı koşullar ve farklı indükleyicilerin varlığında bu bağışıklık yanıtı faydalı ya da zararlı olabilir. Zararlı indükleyiciler ev kimyasalları, tutkal, altın, nikel, lateks vb. gibi çok çeşitli olabilir. Başlangıçta antijen sunan hücre (makrofaj) tarafından CD4+ Th1 hücreleri aktive edilir. Antijene tekrar maruz kalındığı zaman hafıza CD4+ T hücreleri makrofajları aktive ederek, proinflamatuvar sitokinler, hidrolitik enzimler ve nitrik oksit üretimini sağlar.

Makrofajlar çok çekirdekli dev hücrelere dönüşür, 48- 72 saatte immün inflamasyona neden olarak doku hasarı ve granülom oluşturur. Tip IV gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu alerjik kontakt dermatitten, tüberküloz, sifiliz gibi hastalıklardaki doku hasarından, kronik greft rejeksiyonundan ve multipl skleroz, otoimmün miyokardit, hashimoto tiroiditi, tip 1 diabetes mellitus ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklardan sorumludur. Yama testleri hangi alerjenlerin sensitizasyona neden olduğunu bulmamıza yardım eder (4).

ENDİKASYONLAR

Hangi hastalara yama testi yapmalıyız? Birçok yazar alerjik kontakt dermatitin endojen egzama (özellikle el ve yüz egzaması) ve iritan egzamadan ayırt edilmesinde, tek başına klinik özelliklerin güvenilmezliğini belirtmiştir (5). Test endikasyonları; 1) Mesleki maruziyetlere bağlı dermatit de dahil olmak üzere akut veya kronik kontakt dermatit, 2) Tedaviyle düzelmeyen diğer kronik dermatit (egza-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, sulekiziltas@gmail.com



helenildiğinde uygulanan ek yama testleridir. 2 gün sonunda yamalar çıkarıldıktan sonra küçük bir dozda uzun dalga ultraviyole (UV) ışığına maruz bırakılırlar. UV dozu 5 J/cm², güneş yanığına neden olmak için gerekenden çok daha küçüktür. 2 gün sonra test okunur. Foto alerjik kontakt dermatit tanısında kullanılır (5,16).

Atopik yama testi

Atopik hastalarda Ig E aracılı tip I reaksiyonlara neden olduğu bilinen protein alerjenlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan yama testidir (12). Solunumsal ve gıda alerjenleri ile şiddetlendiği düşünülen atopik dermatit olgularının tanısında kullanılır. Test yapılacak bölgenin lezyonsuz olmasına dikkat edilmelidir. Bir damlalık kullanılarak aeroalerjen ve/veya gıda alerjen özleri, alüminyum test kaplarına ayrı ayrı yüklenen bir filtre kağıdına damlatılır. Bunlar daha sonra yapışkan bir bant kullanılarak sırt derisine yerleştirilerek yama testi uygulanır. Test sonrası 24-48 saat beklenir. Test bölgesi açılarak yorumlanır (17).

SONUÇ

Yama testi uygulaması zor olmayan tanısal bir testtir. Anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek uygun hasta seçimi yapılmalıdır. Yama testi yerleştirme tekniği, alerjen seçimi, testin okuması ve yorumlaması ve hasta yönetimi dikkate alınmalıdır. Metaller, bazı antibiyotikler, topikal kortikosteroidler ve boyalar gibi kontaktlar için, yama testi uygulamasından 7-10 gün sonra geç okunması tavsiye edilir. Test sonuçlandıktan sonra, alerjenler tanımlanır ve hastalık ile ilişkisi belirlenir. Hasta bu alerjenleri nerede bulabileceği, nasıl önleyebileceği ve hangi alternatif ürünleri kullanabileceği konusunda eğitilmelidir (3).

KAYNAKLAR

1. Lachapelle J.M., Maibach H.I. (2020) Patch testing methodology. Patch testing and prick testing (4th ed., pp. 39-85). Berlin, Heidelberg: Springer
2. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. An Bras Dermatol. 2013 Nov-Dec;88(6):879-88. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132323.
3. Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep-Oct;3(5):669-75. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.001.
4. Klimov, V.V. (2019). Immunopathology. *From basic to clinical immunology*. (pp. 255-256). Switzerland: Springer
5. Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. Br J Dermatol. 2017 Feb;176(2):317-329. doi: 10.1111/bjd.15239.
6. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch testing pearls. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Feb;56(1):110-118. doi: 10.1007/s12016-018-8715-y.
7. Goldenberg A, Ehrlich A, Machler BC, et al. Patch test clinic start-up: From Basics to Pearls. Dermatitis. 2020 Sep/Oct;31(5):287-296. doi: 10.1097/DER.0000000000000559.
8. Wolf R, Orion E, Ruocco V, et al. Patch testing: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013 Jul-Aug;31(4): 479-486. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.015.
9. Sampson, H.A. (2015). *Mount Sinai Expert Guides: Allergy and clinical immunology*. (1st ed., pp. 321-322). India: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Spickett, G. (2020). *Oxford handbook of clinical immunology and allergy*. (4th ed.,594-595). United Kingdom: Oxford University Press
11. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;129(4):906-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001.
12. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Oct;13(5):539-44. doi: 10.1007/s11882-013-0368-6.
13. Burkemper NM. Contact Dermatitis, Patch Testing, and Allergen Avoidance. Mo Med. 2015;112(4):296-300.
14. Memon AA, Friedmann PS. 'Angry back syndrome': a non-reproducible phenomenon. Br J Dermatol. 1996 Dec;135(6):924-30. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1096.x.
15. Bruynzeel DP, van Ketel WG, von Blomberg-van der Flier M, et al. Angry back or the excited skin syndrome. A prospective study. J Am Acad Dermatol. 1983 Mar;8(3):392-7. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70044-7.
16. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010 Apr;26(2):56-65. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00494.x.
17. Türsen B, Türsen Ü. Dermatolojide deri testleri. Dermatol, 2014;5(1)

BÖLÜM 11

ALERJİDE BİLEŞENE BAĞLI TESTLER

Özlem SANCAKLİ¹

GİRİŞ

Immunglobulin E'nin (IgE) keşfine kadar alerjik hastalıkların tanısında sadece deri testleri kullanılabılırken, 1968'de IgE'nin keşfi, 1973'te spesifik IgE'nin (sIgE) keşfi ile in vitro tanı yöntemleri olan IgE ve sIgE alerjik hastalıkların tanısında kullanılmaya başlamıştır (1). Son yıllarda moleküler alerjideki gelişmeler alerjik hastalıkların tanısında bileşene bağlı tanı testlerin (BBT) kullanılabilmesine olanak sağlamıştır. BBT, saflaştırılmış doğal ya da rekombinant bileşenler kullanılarak alerjik duyarlılığın moleküler düzeyde belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. BBT'de alerjik duyarlanma tek tek (singleplex) veya pek çok bileşenin aynı anda değerlendirildiği (multiplex) yöntemlerle saptanır (2). Tek bileşenin değerlendirildiği test yöntemleri arasında ImmunoCAP TM (Phadia/Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden) ve Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) yöntemleri sayılabilir. Birden fazla bileşene duyarlılığın aynı anda ölçüldüğü yöntemler

arasında; mikroarray yönteminin kullanıldığı 112 alerji komponentine duyarlılığın aynı anda belirlenebildiği ISAC 112 (Immuno Solid phase Allergen Chip) (Phadia/ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden), 157 alerjen özütü ve 125 alerji bileşenin aynı anda değerlendirildiği ALEX (Allergy Explorer) (MacroArrayDX, Wien, Austria) yöntemleri sayılabilir. Microtest'te de (microtest DX, London, UK) mikroarray yöntemi ile 19 allerjen özüt ve 16 alerjen bileşen değerlendirilirken, EUROLINE (EUROIMMUN, Lübeck, Germany) yönteminde immünblot ile aynı anda 54 alerjen değerlendirilebilir (3).

Tek test ile bir çok alerjen hakkında bilginin aynı anda elde edilebilmesi, az miktarda kan örneğinin ölçüm için yeterli olması, çoklu duyarlılığı olan hastalarda gerçek duyarlanma ile çapraz duyarlanmayı ayırt edebilmeyi sağlaması, Multiplex testlerin avantajlı yönleridir. Ancak çok fazla veri olması nedeniyle sonuçları yorumlama gerekliliği, test maliyetinin yüksek olması, IgE düzeyi düşük olan hastalarda IgG ve IgG4 blokan antikorlar nedeniyle duyarlılığın düşük olması multipleks testlerin dezavantajıdır (3,4).

¹ Uzm. Dr., İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sancakliozlem@yahoo.com



KAYNAKLAR

- Johansson SGO. The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1671-1673. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.004
- Hamilton RG, Hemmer W, Nopp A, Kleine-Tebbe J. Advances in IgE Testing for Diagnosis of Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2495-2504. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.021
- Keshavarz B, Platts-Mills TAE, Wilson JM. The use of microarray and other multiplex technologies in the diagnosis of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(1):10-18. doi:10.1016/j.anai.2021.01.003
- Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. Published 2020 Mar 7. doi:10.1016/j.waojou.2019.100091
- Sin B, Şahiner ÜM (2016) (ed). Allerjen immünoterapiye başlanmasında çapraz reaksiyon sorunu ve "component-resolved diagnosis" tanıda moleküler allerji testleri. *Allerjen İmmünoterapisi: Ulusal Rehber 2016.* s:50-57.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy.* 2004;59(3):243-267. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00407.x
- McKenna OE, Asam C, Araujo GR, Roulias A, Goulart LR, Ferreira F. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):560-568. doi:10.1111/pai.12589
- Gunning PW, Ghoshdastider U, Whitaker S, Popp D, Robinson RC. The evolution of compositionally and functionally distinct actin filaments. *J Cell Sci.* 2015;128(11):2009-2019. doi:10.1242/jcs.165563
- Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):314-320. doi:10.1067/mai.2002.121528
- Richard C, Leduc V, Battais F. Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen--structural and functional features, and allergenicity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;39(3):76-84.
- Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J.* 2014;457(3):379-390. doi:10.1042/BJ20130413
- Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):110-117. doi:10.1007/s11882-012-0318-8
- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(10):1442-1460. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x
- Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy.* 2021;76(12):3642-3658. doi:10.1111/all.14969
- Barber D, de la Torre F, Feo F, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy.* 2008;63(11):1550-1558. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x
- Barber D, de la Torre F, Lombardero M, et al. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(11):1764-1773. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03351.x
- Barber D, Moreno C, Ledesma A, et al. Degree of olive pollen exposure and sensitization patterns. Clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 1:11-16.
- Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1645-1652.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.041
- Celi G, Brusca I, Scala E, et al. House dust mite allergy in Italy-Diagnostic and clinical relevance of Der p 23 (and of minor allergens): A real-life, multicenter study. *Allergy.* 2019;74(9):1787-1789. doi:10.1111/all.13776
- Rodríguez-Domínguez A, Berings M, Rohrbach A, et al. Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1097-1108. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.029
- Casaulta C, Flückiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(3):217-225. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00262.x
- Uriarte SA, Grönlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and immunologic changes due to subcutaneous immunotherapy with cat and dog extracts using an ultra-rush up-dosing phase: a real-life study [published online ahead of print, 2020 Nov 25]. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;0. doi:10.18176/jiaci.0656
- Asaranoj A, Hamsten C, Wadén K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-21.e7. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.052
- Uriarte SA, Sastre J. Subcutaneous Immunotherapy With High-Dose Cat and Dog Extracts: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(3):169-174. doi:10.18176/jiaci.0415
- Mittermann I, Zidarn M, Silar M, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1300-1307.e3. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.017



26. Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):265-267. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.042
27. Köhler J, Blank S, Müller S, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1383-1389. e13896. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.060
28. Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS. Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):255-261. doi:10.1111/cea.12057
29. Frick M, Fischer J, Helbling A, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1663-1671.e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.024
30. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5(2):31-50. Published 2015 Jun 26. doi:10.5662/wjm.v5.i2.31
31. Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of european allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(1):4-19. doi:10.1007/s12016-009-8177-3
32. Borres MP, Maruyama N, Sato S, Ebisawa M. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. *Allergol Int.* 2016;65(4):378-387. doi:10.1016/j.alit.2016.07.002
33. Altıntaş DU (2017) (ed). Besin alerjenleri ve çapraz reaktifler. *Besin Alerjisi: Türk Ulusal Rehberi 2017.* s:15-22.
34. Ott H, Baron JM, Heise R, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy.* 2008;63(11):1521-1528. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01748.x
35. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342-347. e3472. doi:10.1016/j.jaci.2008.05.043
36. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23:1-250. doi:10.1111/pai.12563
37. Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(2):171-176. doi:10.1016/s0091-6749(97)70220-3
38. Benhamou Senouf AH, Borres MP, Eigenmann PA. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg allergic from egg-tolerant children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):12-17. doi:10.1111/pai.12317
39. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):583-588. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.016
40. Ito K, Futamura M, Borres MP, et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy.* 2008;63(11):1536-1542. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01753.x
41. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):634-638. doi:10.1067/mai.2001.118602
42. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Wheat allergy in children - new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(11):1420-1430. doi:10.1111/cea.12393
43. van Wijk F, Hartgring S, Koppelman SJ, Pieters R, Knip-pels LM. Mixed antibody and T cell responses to peanut and the peanut allergens Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 and Ara h 6 in an oral sensitization model. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(9):1422-1428. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02062.x
44. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-7.e13. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.008
45. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):632-8.e1. doi:10.1016/j.jaip.2013.07.014
46. Krause S, Reese G, Randow S, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):771-8.e5. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.008
47. Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy.* 2015;70(1):90-98. doi:10.1111/all.12530
48. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1134-1141. e11413. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.005
49. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):265-72.e3. doi:10.1016/j.jaip.2015.12.012
50. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):32. doi:10.1007/s11882-015-0534-0
51. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):163-171. doi:10.1111/cea.12626

BÖLÜM 12

ALERJEN SPESİFİK İMMÜNGLOBULİN TESTLERİ

Halime DAĞGEZ¹

GİRİŞ

Alerjik hastalıkların dünyada sıklığının artması tanısallık yaklaşımların önemini artırmış beraberinde yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (1). Uluslararası kılavuzlar, klinik öykünün ve deri prick testinin (DPT) alerjik hastalık teşhisinde hala ilk seviye başlangıç prosedürleri olduğunu belirtmektedir (2,3). Tanı her ne kadar iyi bir klinik muayene ve öykü ile başlasa da alerjik duyarlanmanın tespit edilmesi ve klinikle ilişkisinin belirlenmesi önemlidir. İmmünglobulin E'nin (IgE) 1967'de aşırı tip duyarlılık reaksiyonu ile ilişkilendirilmesinden sonra alerjik hastalıklarda total ve spesifik IgE'nin (sIgE) serolojik yöntemlerle ölçümü yapılmaya başlanmıştır (4). Alerjen duyarlılığın belirlenmesi eliminasyon diyetlerini, çevresel tedbirleri ve immünoterapiyi içerebilen uygun tedavi önerilerinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır. sIgE tanı, takip, tedavi planlama, tedavi başarısının artırılmasında, korunma, gelecekteki risk ve alerjik hastalığın şiddeti/kalıcılığı açısından yol

göstericidir ve in vivo, in vitro testlerle bakılabilir (5,6). Alerjenler, cilt testi veya mukozal (oral, burun, konjonktival veya bronşiyal) provokasyon testlerinde kullanılarak sIgE'nin varlığı in vivo olarak belirlenmeye çalışılır. İn vitro testler özgül alerjenlere bağlanabilen dolaşımda bulunan IgE antikorlarını saptamak ve ölçmek için tasarlanmıştır. İlk ticari sp-IgE testi 1972'de kullanıma giren radioimmünoassay temelli radioallergosorbent testi (RAST) dir. Testler duyarlılığının nicel bir ölçüsünü gösterir ve çoğu durumda deri prik testi (DPT) ile iyi korelasyon gösterir (7). Birçok alerjen için duyarlılıkta DPT invitro testlerden hala üstündür. Deri testleri ile çok daha hızlı sonuca ulaşılır, daha ucuzdur ve daha duyarlıdır. Deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda, dermografizm varlığında invitro testler kullanılabilir. Ayrıca anafilaksi geçiren hastalarda birkaç haftalık süreçte deri testleri yanlış negatif sonuç verebilir. sIgE testleri ise hemen sonra bile yapılabilir ve test sırasında alerjik reaksiyon riski yoktur. Ayrıca hastanın kullandığı ilaçlardan

¹ Araş. Gör. , İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., drhalimedaggez@hotmail.com



az reaktif gerekmesi, örnek hacminin korunması ve analizin hızı olması diğer avantajlarıdır (31-33). Multiplex yaklaşımda microarray tek bir biyoçipte aynı anda birden fazla alerjeni (öncelikle bileşenler) ölçer. Günümüzde yaygın kullanılan üç multiplex platform bulunmaktadır. Birinci nesil 112 alerjen ve bileşenlerine sahip pslgE içeren Immuno Solid-phase Alerjen Chip; ikinci nesil 151 alerjen ve komponentlerini içeren MeDALL-chip, üçüncü nesil 282 alerjen ve bileşenlerinin yanı sıra çapraz reaktif karbonhidrat belirleyici (CCD) inhibisyonu yapabilen ALEX platformudur (20,32,33). Zamanla kullanıma giren Microarray teknolojisine dayalı yöntem ile rekombinan alerjenler kullanılarak kişinin alerjisi moleküler düzeyde tespit edilmeye çalışılmaktadır, bileşene bağlı tanı (Component Resolved Diagnosis; CRD) sağlanabilmektedir. CRD yöntemi ile özellikle çoklu sensitize olgularda çapraz reaksiyonların belirlenmesinde daha doğru yaklaşım imkanı sağlayarak, alerjen immünoterapiye kullanılacak alerjenin seçiminde katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (25,32-34).

SONUÇ

Teknolojinin gelişmesine paralel olarak alerjik hastalıklarda duyarlanmanın tespitinde splgE ölçümünde birçok yöntem kullanıma girmiştir. Bunda alerjenlerin daha iyi tanımlanarak moleküler karakterizasyonlarının belirlenmesinin katkısı vardır. Pozitif bir splgE testi duyarlılığı göstermesine rağmen bu durum her zaman klinik alerji varlığı ile korele değildir. Bu durum tersi içinde söylenebilir. SplgE varlığı, alerji yokluğunda bile, gelecekteki klinik reaksiyonlar veya önceki bir alerjik durumun hafızası için bir risk faktörü olabilir (2,3). Testlerin özgüllük ve duyarlılığının alerjenin tipine, kullanılan yöntem, hasta ve çevre kaynaklı birçok parametreden etkilendiği akıld tutulmalı, sonuçlar hasta öykü ve kliniği ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. SÁNCHEZ-BORGES, Mario, et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organization Journal*, 2018, 11.1: 1-3.
2. OSGUTHORPE, John David. In vitro allergy testing. In: *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014. p. S46-S50.
3. POPESCU, Florin-Dan; VIERU, Mariana. Precision medicine allergy immunoassay methods for assessing immunoglobulin E sensitization to aeroallergen molecules. *World journal of methodology*, 2018, 8.3: 17.
4. BENNICH, H. et al. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. *Immunology*, 1968, 15.3: 323.
5. ANSOTEGUI, Ignacio J. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World allergy organization journal*, 2020, 13.2: 100080.
6. HAMILTON, Robert G.; OPPENHEIMER, John. Serological IgE analyses in the diagnostic algorithm for allergic disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2015, 3.6: 833-840.
7. CHEN, Hao, et al. China consensus document on allergy diagnostics. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2021, 13.2: 177.
8. KLEINE-TEBBE, Jörg; POULSEN, Lars K.; HAMILTON, Robert G. Quality management in IgE-based allergy diagnostics. *LaboratoriumsMedizin*, 2016, 40.2: 81-96.
9. Nacaroglu HT, Bingöl G. Alerji testleri nedir? Ne değildir? Uyan ZS, editör. Çocukluk çağında Astıma Güncel Bakış. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.9-15
10. COX, Linda. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Current allergy and asthma reports*, 2011, 11.6: 447-453.
11. KOWAL, Krzysztof; DUBUSKE, Lawrence. Overview of in vitro allergy tests. 2017.
12. SILES, Roxana I; HSIEH, Fred H. Allergy blood testing: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78.9: 585-592.
13. https://www.allergome.org/script/search_step2.php?action=all_allergen
14. OSGUTHORPE, John David. In vitro allergy testing. In: *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014. p. S46-S50.
15. SICHERER, Scott H et al. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics*, 2012, 129.1: 193-197.
16. HAMILTON, Robert G, et al. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/im-



- münologist. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2010, 126.1: 33-38.
17. HUANG, Huey-Jy, et al. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis?. *Frontiers in immunology*, 2021, 11: 3611.
 18. MUTHUPALANIAPPEN, Leelavathi; JAMIL, Adawiyah. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*, 2021, 16.2: 19.
 19. BARNI, Simona, et al. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Medicina*, 2020, 56.3: 111.
 20. VAN HAGE, Marianne; HAMSTEN, Carl; VALENTA, Rudolf. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140.4: 974-977.
 21. Hamilton RG, Matsson PNJ, Chan S, Van Cleve M, Hovanec-Burns D, Magnusson C, et al. Analytical performance characteristics, quality assurance and clinical utility of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities: approved guideline—Third Edition. Wayne, Pa: Clinical Laboratory Standards Institute; 2015.
 22. THORPE, Susan J., et al. The 3rd International Standard for serum IgE: international collaborative study to evaluate a candidate preparation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2014, 52.9: 1283-1289.
 23. WIDE, L. BENNICH, H.; JOHANSSON, S. G. O. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *The Lancet*, 1967, 290.7526: 1105-1107.
 24. EDWARD W. Hein, M.D Radioallergosorbent test (RAST)—reliable tool or poor substitute?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* September 1983, 50 (3): 361-366.
 25. KLEINE-TEBBE, Jörg; JAKOB, Thilo. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine. *Allergo journal international*, 2015, 24.6: 185-197.
 26. WANG, Julie; GODBOLD, James H.; SAMPSON, Hugh A. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121.5: 1219-1224.
 27. GOMES-BELO, Joana, et al. Advances in food allergy diagnosis. *Current pediatric reviews*, 2018, 14.3: 139-149.
 28. ZHANG, Bei, et al. A light-initiated chemiluminescent assay for the detection of children's milk protein-specific IgE with excellent ability to avoid interference of specific IgG. *Journal of Immunological Methods*, 2021, 497: 113110.
 29. MATRICARDI, P. M., et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016, 27: 1-250.
 30. WEIMANN, A., et al. Component-resolved multiparameter assays for the diagnosis of birch pollen and grass pollen allergy. In: *Allergy*. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL, 2011. p. 721-721.
 31. POPESCU, F. D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5: 31-50.
 32. JAKOB, Thilo, et al. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine. *Allergo journal international*, 2015, 24.8: 320-332.
 33. KESHAVERZ, Behnam; PLATTS-MILLS, Thomas AE; WILSON, Jeffrey M. The use of microarray and other multiplex technologies in the diagnosis of allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2021, 127.1: 10-18.
 34. DRAMBURG, Stephanie; MATRICARDI, Paolo Maria. Molecular diagnosis of allergy: the pediatric perspective. *Frontiers in pediatrics*, 2019, 369.

BÖLÜM 13

BESİN ALERJENLERİNDE BİLEŞENE BAĞLI TESTLER (ALEX, ISAC)

Gizem GEÇGEL ARAS¹

GİRİŞ

Alerji testlerinin çalışma prensipleri incelendiğinde moleküler bazlı alerji testlerinin çalışma yapısı klasik alerji testlerinden farklılık gösterir. Moleküler bazlı alerji testlerinde alerjene duyarlılığı saptamada saflaştırılmış doğal ya da rekombinant alerjen molekülleri kullanılır. Oysa klasik alerjen testlerinde genellikle alerjen etkene ait ekstratlar kullanılır (1).

Alerjene ait bileşenler adlandırılırken genellikle Latince isimlendirmelerinin kısaltmaları kullanılarak ifade edilir. Bileşenlerin ifade edilmesi, onların alerjeni anlamadaki kilit yapıları sebebiyle araştırmacılar için önem arz etmektedir. Bu bileşenlerin alerjik reaksiyon oluşturmalarının altında spesifik IgE tarafından tanınan epitop bölgelerinin bulunması yatmaktadır. Benzer biyolojik yapıdaki türler benzer epitoplara sahip olabilir. Spesifik IgE'lerin benzer epitop alanlarına bağlanmasıyla çapraz reaksiyonlar meydana gelmektedir (2). Aslında moleküler alerji testlerinin önemi, bu çapraz reak-

siyonlar nedeniyle daha da ön plana çıkmaktadır. Çünkü bu testler, sensitivitenin gerçek mi yoksa bir çapraz reaksiyon mu olduğunu ayırt etmede etkilidirler. Dahası bu yöntem ile spesifik immünoterapi tedavisinin düzenlenmesi de mümkün olmaktadır (3). Moleküler bazlı alerji testlerini özellikle deri prick testiyle kıyaslayacak olursak; sınırlı cilt alanı olan küçük çocuklarda kullanımı, yaşlılarda daha güvenilir olması, atopik ciltlerde ve deri prick testini etkileyebilecek ilaç kullanımının devam etmesi gereken durumlarda uygulanabilir olması ile moleküler bazlı alerji testlerinin ön plana çıktığı görülmektedir (4).

MOLEKÜLER TESTLERİN AVANTAJLARI

Moleküler alerji testleri hem alerjinin sınıflamasında hem de tedavinin planlanmasında büyük kolaylıklar sağlayabilmektedir. Gerçek duyarlılığı çapraz reaksiyonlardan ayırt etmedeki yüksek duyarlılık kalitesi özellikle ön plana çıkmaktadır.

¹ Uzm. Dr., İnegöl Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, gizemgecgel@gmail.com



SONUÇ

Alerji günümüzde hala mücadele edilen, pek çok insanı etkileyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsan hayatında beslenmenin ne kadar değerli olduğu düşünüldüğünde gıda alerjilerinin bireyler için oluşturduğu problem gözler önüne serilmektedir.

Gıda alerjilerinin tedavi edilebilmesi ve alerjiden kaçınılabilmesi için öncelikle alerjen maddenin tespiti gereklidir. Gıda alerjenlerine yönelik testler gelişen teknoloji ile birlikte daha kompleks daha özel testler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu testler, alerjenin moleküler yapısının incelenmesiyle yalnızca tanı konulmasını sağlamamakta aynı zamanda tedavinin moleküler yapının da göz önünde bulundurularak planlanmasına olanak tanımaktadır.

Bu anlayışla aktif olarak kullanılan ISAC ve ALEX moleküler gıda alerji testleri hayatımıza önemli katkılar sağlamaktadır.

Teknolojinin hızla geliştiği düşünüldüğünde yakın gelecekte daha kapsamlı ve daha detaylı analizler yapan testlerinde kullanıma girmesi sürpriz olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aalberse, R. C., & Aalberse, J. A. Molecular allergen-specific IgE assays as a complement to allergen extract-based sensitization assessment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2015, 3(6), 863-869.
2. Sastre, J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical & experimental allergy*, 2010, 40(10), 1442-1460.
3. Melioli, G., Bonifazi, F., Bonini, S., Maggi, E., Mussap, M., Passalacqua, G., ... & Canonica, G. W. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clinical biochemistry*, 2011, 44(12), 1005-1011.
4. Jensen-Jarolim, E., Jensen, A. N., Canonica, G. W. Debates in allergy medicine: molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future. *World Allergy Organization Journal*, 2017, 10(1), 1-6.
5. Matricardi, P. M., Kleine-Tebbe, J., Hoffmann, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016, 27, 1-250.
6. E. Scala, D. Villalta, An atlas of IgE sensitization patterns in different Italian areas, A Multicenter, Cross-sectional Study, vol. 50 (5), Sep, 2018, pp. 217-225, , [https:// doi. org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.67](https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.67).
7. Heffler, E., Puggioni, F., Peveri, S., Montagni, M., Canonica, G. W., & Melioli, G. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organization Journal*, 2018, 11(1), 1-8.
8. Buzzulini, F., Da Re, M., Scala, E., Martelli, P., Conte, M., Brusca, I., & Villalta, D. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 493, 73-78.
9. Canonica, G. W., Ansotegui, I. J., Pawankar, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal*, 2013, 6(1), 1-17.

BÖLÜM 14

BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ

Barış BORAL¹

GİRİŞ

Bazofil aktivasyon testi (BAT), kan bazofillerinin yüzeyindeki aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunu ölçen, akım sitometri cihazı ile çalışılan bir laboratuvar testidir. Geçmişte, alerjene karşı bazofil tepkisi histamin ve lökotrienler dahil olmak üzere, hücreler tarafından in vitro salınan aracılardan ölçümüne bağlıydı (1, 2). Nispeten büyük kan hacmi gerekli olması teknik ve analitik zorluklar nedeniyle bu testler düşük duyarlılık değerlerine sahiptiler (1,3). Günümüzde bazofil aktivasyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan belirteçlerden biri olan CD63 molekülü 1991 yılında Edward Knol tarafından keşfedildi (4) ve o zamandan beri BAT, alerjik hastalıkların teşhisinde ve izlenmesinde giderek önem kazandı. Alerjen madde ile tam kan içerisindeki canlı hücreleri stimüle eden fonksiyonel bir tahlil olan BAT, IgE çapraz bağlanmasını değerlendirir ve alerjene özgü IgE konsantrasyonunu ölçmekten daha kesin bir tanı aracıdır (5, 6). Provokasyon testi ile karşılaştırıldığında, BAT daha

az invaziv, hasta için daha rahat ve daha ucuzdur. Ayrıca, bir laboratuvar testi olarak BAT, hastaların araştırılan alerjene maruz kalmasını önler, böylece tanı sürecini hastalar ve aileleri için daha güvenli ve rahat hale getirir. Bu bölümde, bazofil aktivasyon testinin temel ilkeleri ve alerjik hastalıklardaki performansı ele alınacaktır.

BAZOFİL AKTİVASYON TESTİNİN TEMEL İLKELERİ

BAT, akım sitometri yöntemini kullanarak tek bir hücre seviyesinde bazofil popülasyonunu incelemek ve alerjenler veya kontrollerle stimülasyondan önce ve sonra bu hücrelerin aktivasyon durumunu değerlendirir. BAT genellikle tam kan kullanılarak gerçekleştirilir. Akım sitometrik incelemede farklı florokromlar ile işaretlenen bazofil hücreleri basınç altında "flow cell" denilen kısımdan teker teker geçerler. Hücreler bu geçiş sırasında lazer ışığına maruz kalır. Bu sayede hem hücrelerin side scatter (SSC) (granül yapısı) ve forward scatter (FSC) (büyüklüğü) gibi yapısal değerleri hem de bağlı flo-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Temel İmmünoloji Kliniği, boralbaris@gmail.com



SONUÇ

Alerjen kaynaklı bazofil aktivasyonunun akım sitometrik ölçümü ve bazofil aktivasyon parametrelerinin hesaplanması, in vivo reaksiyonların daha iyi tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Rutinde kullanılan klinik (DPT) ve laboratuvar (splgE) testlerinin sonuçları belirsizse veya anamnezle uyumsuzsa veya bu testleri yapacak reaktifler mevcut değilse BAT kullanılabilir. Klinik olarak doğrulanmış tutarlı ve güvenilir sonuçlar sağlayabilen sağlam bir laboratuvar yöntemi, hem klinik uygulama hem de alerjik hastalık için mevcut ve yeni tedavilere yönelik klinik deneyler için son derece değerli olabilir.

KAYNAKLAR

- Demoly P, Lebel B, Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests. *Allergy*. 2003;58(7):553-558.
- MacGlashan DW Jr. Basophil activation testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):777-87.
- Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ J*. 2016;9:7. Published 2016 Feb
- Knol EF, Mul FP, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:328-338.
- Santos AF, Douiri A, Becares N, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):645-652.
- Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020;75(7):1689-1698.
- Hausmann OV, Gentinetta T, Fux M, et al. Robust expression of CCR3 as a single basophil selection marker in flow cytometry. *Allergy*. 2011;66(1):85-91.
- Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-1405.
- Santos AF, Becares N, Stephens A, et al. The expression of CD123 can decrease with basophil activation: implications for the gating strategy of the basophil activation test. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:11.
- Depince-Berger AE, Sidi-Yahya K, Jeraiby M, et al. Basophil activation test: Implementation and standardization between systems and between instruments. *Cytometry A*. 2017;91(3):261-269.
- Hennersdorf F, Florian S, Jakob A, et al. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation. *Cell Res*. 2005;15(5):325-335.
- Smiljkovic M, Stanisavljevic D, Stojkovic D, et al. Apigenin-7-O-glucoside versus apigenin: insight into the modes of anticandidal and cytotoxic actions. *EXCLI J*. 2017;16:795-807.
- Santos AF, Du Toit G, Douiri A, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):179-186.
- Mukai K, Gaudenzio N, Gupta S, et al. Assessing basophil activation by using flow cytometry and mass cytometry in blood stored 24 hours before analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):889-899.e11.
- Briceno Noriega D, Teodorowicz M, Savelkoul H, et al. The Basophil Activation Test for Clinical Management of Food Allergies: Recent Advances and Future Directions. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1335-1348.
- Kwok M, Lack G, Santos AF. Improved standardisation of the whole blood basophil activation test to peanut. *Clin Transl Allergy*. 2017;8(Suppl 2)(26):15-16.
- Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420-2432. doi:10.1111/all.14747
- McGowan EC, Saini S. Update on the performance and application of basophil activation tests. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):101-109.
- Lötzsch B, Dölle S, Vieths S, Worm M. Exploratory analysis of CD63 and CD203c expression in basophils from hazelnut sensitized and allergic individuals. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:45.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition



- Board; Committee on Food Allergies: Global Burden, Causes, Treatment, Prevention, and Public Policy, Oria MP, Stallings VA, eds. *Finding a Path to Safety in Food Allergy: Assessment of the Global Burden, Causes, Prevention, Management, and Public Policy*. Washington (DC): National Academies Press (US); November 30, 2016.
21. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
 22. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e185630.
 23. Eberlein B. Basophil Activation as Marker of Clinically Relevant Allergy and Therapy Outcome. *Front Immunol*. 2020;11:1815.
 24. Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, et al. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy*. 2011;66(1):92-100.
 25. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1234-1245.
 26. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):344-355.
 27. Rentzos G, Lundberg V, Lundqvist C, et al. Use of a basophil activation test as a complementary diagnostic tool in the diagnosis of severe peanut allergy in adults. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:22.
 28. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):196-203.
 29. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(6 Suppl):582S-91S.
 30. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21 Suppl 21:1-125.
 31. Zeng Y, Zhang J, Dong G, et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):191.
 32. Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, et al. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152 Suppl 1:54-61.
 33. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):180-6.e63.
 34. Mather P, Pfliegerhaa JL. *Egg Allergy*. Stat Pearls Publications; 2020.
 35. Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, et al. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):103-109.
 36. Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine: diagnostic possibilities. *Contact Dermatitis*. 2006;55(5):301-302.
 37. Cabrera-Freitag P, Gastaminza G, Goikoetxea MJ, Lafuente A, de la Borbolla JM, Sanz ML. Immediate allergic reaction to atropine in ophthalmic solution confirmed by basophil activation test. *Allergy*. 2009;64(9):1388-1389.
 38. Laguna JJ, Bogas G, Salas M, et al. The Basophil Activation Test Can Be of Value for Diagnosing Immediate Allergic Reactions to Omeprazole. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1628-1636.e2.
 39. Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a Relevant Biomarker of the Outcome of Rapid Desensitization in Platinum Compounds-Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):728-736.
 40. Eberlein B, León Suárez I, Darsow U, et al. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):411-418.
 41. Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia*. 2011;66(6):526-527.
 42. Sturm GJ, Böhm E, Trummer M, Weiglhofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*. 2004;59(10):1110-1117.

BÖLÜM 15

ALERJİK RİNİT VE TEDAVİSİ

Banu TAŞKIRAN TATAR¹

GİRİŞ

Alerjik rinit (AR), her yaştan bireyi etkileyen, sık görülen küresel bir üst solunum yolu hastalığıdır ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. AR veya alerjik rinosinüzit, genellikle gözlerde, burunda ve damakta kaşınmanın eşlik ettiği hapşırma, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı paroksizmleriyle karakterizedir. AR'nin en sık komorbiditesi astımdır. AR'ye akut veya kronik rinosinüzit, efüzyonlu otitis media, adenoid hipertrofisi ve gastroözofageal reflü eşlik edebilir.

Epidemiyoloji

AR prevalansı erişkinlerde %10-30, çocuklarda %40 olarak bildirilmiştir. AR prevalansı dünyada bölgesel farklılıklar göstermektedir.

Türkiye için veriler yetersizdir, ancak bölgesel farklılıklarla AR prevalansı %20-25 olarak tahmin edilmiştir(1). AR, önemli morbidite ve ekonomik yük nedenidir(2). AR'si olan hastalar için yıllık orta-

lama reçete sayısı, AR'si olmayan hastalardakinin neredeyse iki katıdır (19'a karşı 10)(3).

Risk Faktörleri

Ailede atopi öyküsü, erkek cinsiyet, ilk doğan olmak, polen mevsiminde doğmak, antibiyotiklere erken maruziyet, annenin sigara içmesi(yaşamın ilk yılında sigaraya maruziyet), toz akarı alerjisi gibi iç mekan alerjenlerine maruz kalma, serum immünglobulin E (IgE) >100 IU/ML(6 yaşından önce), alerjene özgü IgE varlığı AR için risk faktörleridir(4).

Alerjik Rinit Patogenezi

Alerjene maruz kalan atopik bireyler, alerjene özgü immünglobulin E (IgE) üreterek yanıt verirler. Bu IgE antikorları, solunum mukozasındaki mast hücreleri üzerindeki IgE reseptörlerine ve periferik kandaki bazofillere bağlanır. Aynı alergen daha sonra bulunduğu, IgE antikorları alergen tarafından hücre yüzeyinde köprü oluştururlar ve hücrenin aktivasyonu ile sonuçlanır.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, banutatar@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Cingi C, Topuz B, Songu M, Kara CO, Ural A, Yaz A, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(5):600-6.
2. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(4):1274-86. e9.
3. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *The Laryngoscope.* 2011;121(9):1830-3.
4. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, Walters EH, Sunyer J, de Marco R, et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study—an international population-based cohort study. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2011;128(4):816-23. e5.
5. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy.* 2016;46(9):1139-51.
6. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery.* 2003;129(3):274-9.
7. Salib RJ, Kumar S, Wilson SJ, Howarth PH. Nasal mucosal immunoexpression of the mast cell chemoattractants TGF- β , eotaxin, and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;114(4):799-806.
8. Christodouloupoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease: II: upper airway disease. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;105(2):211-23.
9. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1021-31.
10. Hanazawa T, Antuni JD, Kharitonov SA, Barnes PJ. Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;105(1):58-64.
11. Arnal JF, Didier A, Rami J, M'rini C, CHARLET JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy.* 1997;27(4):358-62.
12. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *The Journal of clinical investigation.* 1992;90(4):1414-24.
13. Banov C, Laforce C, Lieberman P. Double-blind trial of Astelin nasal spray in the treatment of vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:138.
14. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria workshop group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147-S334.
15. Pawankar R, Bunnag C, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma in Asia Pacific and the ARIA update 2008. *World Allergy Organization Journal.* 2012;5(3):S212-S7.
16. Rondón C, Campo P, Togías A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(6):1460-7.
17. Rondón C, Dona I, López S, Campo P, Romero J, Torres M, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352-8.
18. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;119(4):899-905.
19. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(6):1192-7.
20. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: a practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(4):721-67.
21. Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H, et al. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2004;92(6):663-7.
22. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh W-S, et al., editors. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy & Asthma Proceedings;* 2009.
23. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):637-54, viii-ix.
24. Rappai M, Collop N, Kemp S, deShazo R. The nose and sleep-disordered breathing: what we know and what we do not know. *Chest.* 2003;124(6):2309-23.
25. Ku M, Silverman B, Prifti N, Ying W, Persaud Y, Schneider A. Prevalence of migraine headaches in patients with allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2006;97(2):226-30.
26. DeShazo RD, Kemp SF, Corren J, Feldweg A. Allergic rhinitis: Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis.



- sis. Up to Date[updated 25 Jan 2018; cited 22 Aug 2019]. 2018.
27. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
 28. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1):S1-S55.
 29. Rondón C, Eguluz-Gracia I, Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2018;18(4):342-9.
 30. ROLE BA. Position statement Measurement of specific and nonspecific IgG4 levels as diagnostic and prognostic tests for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:652-4.
 31. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(6):155-212.
 32. Settipane RA, editor Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy and asthma proceedings*; 2003: OceanSide Publications.
 33. Ramey J, Bailen E, Lockey R. Rhinitis medicamentosa. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2006;16(3):148.
 34. Van Rijswijk J, Blom H, Fokkens W. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. 2005;60(12):1471-81.
 35. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2011;31(3):545-60.
 36. Karaki M, Akiyama K, Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(3):277-81.
 37. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):999-1016.
 38. Scadding G, Durham S, Mirakian R, Jones N, Leech S, Farraroque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(1):19-42.
 39. Jaruvongvanich V, Mongkolpathumrat P, Chantaphakul H, Klaewsongkram J. Extranasal symptoms of allergic rhinitis are difficult to treat and affect quality of life. *Allergology International*. 2016;65(2):199-203.
 40. Ciebiada MG, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflammation Research*. 2014;63(3):191-5.
 41. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108-352.
 42. Broide DH, editor The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy and asthma proceedings*; 2007: OceanSide Publications, Inc.
 43. van Bavel J, Howland WC, Amar NJ, Wheeler W, Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(5):512-8.
 44. Pipkorn P, Costantini C, Reynolds C, Wall M, Drake M, Sanico A, et al. The effects of the nasal antihistamines olopatadine and azelastine in nasal allergen provocation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;101(1):82-9.
 45. Patel D, Garadi R, Brubaker M, Conroy JP, Kaji Y, Crenshaw K, et al., editors. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy and asthma proceedings*; 2007: OceanSide Publications.
 46. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4 Suppl 2:S35-40.
 47. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP, editors. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2002: Elsevier.
 48. Keleş N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am J Rhinol*. 2004;18(1):23-8.
 49. Ecevit MC, Özcan M, Can İH, Tatar EÇ, Özer S, Esen E, et al. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART). *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*. 2021;59(Suppl 1):1.
 50. Kara CO. Yardımcı Editör.
 51. Nelson HS, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;92(2):229-36.
 52. Cavaliere C, Begvarfaj E, Incorvaia C, Sposato B, Brunori M, Ciofalo A, et al. Long-term omalizumab efficacy in allergic rhinitis. *Immunology Letters*. 2020;227:81-7.
 53. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and translational allergy*. 2017;7(1):1-14.

BÖLÜM 16

ALERJİK ASTIM VE TEDAVİSİ

Abdullah ŞİMŞEK¹

TANIM

Astım, farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astım, değişken hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük semptomları ve değişken ekspiratuar hava akımı sınırlaması ile karakterizedir. Hastalar, yaşamı tehdit edebilen ve hastalara ve topluma önemli bir yük olan astımın epizodik alevlenmelerini yaşayabilir. Bunlar genellikle egzersiz, alerjen veya tahriş edici maddelere maruz kalma, havadaki değişiklik veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler tarafından tetiklenir (1). Astım genellikle doğrudan veya dolaylı uyarılara karşı hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu iltihabı ile ilişkilidir. Semptom epizodları, genellikle kendiliğinden veya hızlı etkili bir bronkodilatör gibi uygun astım tedavisi ile geri döndürülebilen, yaygın fakat değişken hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkilidir (2).

PATOFİZYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Astım, diğer atopik durumlar için tipik olan T yardımcı hücre tip-2 (Th2) bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir. Astım tetikleyicileri, alerjik (örn. ev tozu akarları, hamamböceği kalıntısı, hayvan tüyü, küf ve polenler) ve alerjik olmayan (örn. viral enfeksiyonlar, tütün dumanına maruz kalma, soğuk hava, egzersiz) uyarıları içerebilir ve bunlar kronik hava yolu inflamasyonuna yol açan olayları başlatır. Hava yollarındaki yüksek Th2 hücreleri seviyeleri, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 dahil olmak üzere spesifik sitokinleri serbest bırakır ve eozinofilik inflamasyonu ve immünoglobulin E (IgE) üretimini destekler. IgE üretimi, astımın karakteristik semptomlarına yol açan bronkospazm (hava yollarındaki düz kasın kasılması), ödem ve artmış mukus salgılanmasına neden olan histamin ve sisteinil lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler (2,3).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, abdullahsimsek1@yahoo.com.tr



alevlenmelerinin tedavisinde intravenöz aminofilin ve teofilin kullanılmamalıdır (1). Şiddetli astım alevlenmeleri olan erişkinlerde, aminofilin ile ilave tedavi, tek başına SABA ile karşılaştırıldığında sonuçları daha iyi değildir (1).

Magnezyum: Astım alevlenmelerinde rutin kullanım için intravenöz magnezyum sülfat önerilmez; bununla birlikte, bazı hastalarda hastaneye yatışları azaltır bunlar; başvuru sırasında FEV1 <%25-30 olan yetişkinler, ilk tedaviye yanıt vermeyen ve kalıcı hipoksemisi olan yetişkinler ve çocuklar; ve saatlik tedaviden sonra FEV1'i %60'a ulaşamayan çocuklar (Kanıt A).

Helyum oksijen tedavisi: Helyum-oksijeni hava-oksijen ile karşılaştıran çalışmalar, bu müdahalenin rutin bakımda bir rolü olmadığını düşündürmektedir (Kanıt B), ancak standart tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülebilir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Akut astımda oral veya intravenöz LTRA'ların rolünü destekleyen sınırlı kanıt vardır.

İKS-LABA kombinasyonları: Bir çalışma, acil serviste prednizolon alan hastalarda yüksek doz budesonid-formoterolün SABA'ya benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antibiyotikler: Akciğer enfeksiyonunu gösteren güçlü bulgular (örneğin ateş veya pürülan balgam veya radyografik pnömoni kanıtı) olmadıkça, akut astım alevlenmelerinin tedavisinde antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmez.

Sakinleştiriciler: Anksiyolitik ve hipnotik ilaçların solunum baskılayıcı etkisi nedeniyle astım alevlenmelerinde sedasyondan kesinlikle kaçınılmalıdır. Bu ilaçların kullanımı ile önlenebilir astım ölümleri arasında bir ilişki bildirilmiştir.

Non-invaziv ventilasyon (NIV): NIV'nin astımdaki rolüne ilişkin kanıtlar zayıftır. NIV denenirse hasta yakından izlenmelidir (Kanıt D). Ajite hastalarda denenmemeli ve hastalara NIV almak için sedasyon yapılmamalıdır (Kanıt D).

SONUÇ

Astım heterojen bir hastalıktır. Tedavide fenotipler yol göstericidir. Basamak tipi tedavi tedavi günümüzde de önemini korumaktadır. Vakasına göre immünoterapi ve yeni geliştirilen biyolojik ajanlarla yapılan tedaviler de umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Global Strategy For Asthma Management and Prevention (Updated 2021).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. <http://www.ginasthma.org>. Accessed 19 Feb 2017.
3. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:95-102.
4. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J. 2007;30(3):452-6.
5. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009;181:181-90.
6. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.
7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-23.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature Medicine. 2012;18:716-25.
9. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J et al. Asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14 (Suppl 2):50
10. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004;5(2):155-61
11. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, et al. Canadian Thoracic Society asthma management continuum: 2010 consensus summary for children six years of age and over, and adults. Can Respir J. 2010;17(1):15-24.
12. Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, et al. Diagnosis of asthma in adults. Can Med Assoc J. 2009;181:210-20.
13. Kovesi T, Schuh S, Spier S, et al. Achieving control of asthma in preschoolers. Can Med Assoc J. 2010;182(4):E172-83.
14. Becker A, Lemièrre C, Bérubé D, et al. Asthma Guidelines Working Group of the Canadian Network For Asthma Care Summary of recommendations from the Canadian asthma consensus guidelines, 2003 and Canadian pedi-



- atric asthma consensus guidelines, 2003. Can Med Assoc J. 2005;173(6 Suppl):S1–56
15. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can Respir J. 2012;19(2):127–64
16. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in Lancet 1999;353:758]. Lancet 1999;353:364-9.
17. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J 2017;49.
18. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. Eur Respir J 2018;52
19. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012;39:529-45.
20. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Database Syst Rev 2019;10:CD006308.
21. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. N Engl J Med 2011;365:119-26.
22. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
23. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2583-93.
24. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:19-24.
25. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur Respir J 2000;16:226-35.
26. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2017;8:Cd005603.
27. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73
28. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1167-74.
29. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995;108:1228-34.
30. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012;109:403-7.
31. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. The Lancet 2016;388:31-44.
32. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010;8:001186.
33. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003559.
34. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:551-6.
35. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009;360:973-84.
36. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:651-9.
37. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3:355-66.
38. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.
39. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:Cd010834.



40. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
41. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
42. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
43. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50.
44. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
45. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
46. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2018;141.
47. Lin SY, Ereksom N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
48. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, et al. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1391-401.
49. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
50. Xu K, Deng Z, Li D, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:186-94.
51. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
52. Normansell R, Kew KM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
53. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD011293.
54. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7..
55. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:69-75.
56. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001187.
57. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-69.
58. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
59. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
60. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021;9:149-58.
61. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012977.
62. Türk Toraks Derneği Astım tanı ve tedavi rehberi 2016 güncellemesi. *Turkish Thoracic Journal*: 2016:17
63. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 güncellemesi.

BÖLÜM 17

NAZAL POLİPLE SEYREDEN KRONİK RİNOSİNÜZİT VE TEDAVİSİ

Selver Seda MERSİN¹

GİRİŞ

Kronik rinosinüzit (KRS) nazal kavite ve sinüslerin kronik inflamasyondur. Çeşitli rehberlerde 12 haftadan uzun süre sebat eden semptomlarla tanımlanmaktadır (1, 2). Erişkinde burun tıkanıklığı - konjesyon veya burun - geniz akıntısı semptomlarından birisine ek olarak yüzde ağrı - basınç veya kokuda azalma - koku alamama semptomlarından en az birinin olması ve endoskopik bulgular (nazal polip, mukopürülen akıntı, orta meatusta ödem veya tıkanıklık) ve/veya radyolojik bulgular (osteomeatal kompleks veya sinüslerde mukozal değişiklikler) saptanması ile KRS tanısı konur (2). KRS'in genel popülasyondaki sıklığı semptoma dayalı olarak %5 -%28 arasında iken; endoskopik ve radyolojik bulgular ile sıklığı %3 gibi tahmin edilmektedir. Özellikle 40 yaş üzerindeki kişilerde KRS sıklığı artmaktadır ,cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır (2, 3).

KRS; primer ve sekonder olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılır. Her 2 sınıf da anatomik olarak lokal

ve diffüz olarak ayrılır. Sekonder lokal KRS fungus topu, tümörler gibi nedenlere bağlı olarak gelişirken, sekonder diffüz KRS mekanik (kistik fibrosis, primer silier diskinezi vb.), inflamatuvar (granülo-matöz polianjitis, eozinofilik granülo-matöz polianjitis vb.), immün yetmezlik gibi nedenlere bağlı olabilir. Primer KRS'ler endotipik olarak tip 2 inflamasyonun olduğu ve olmadığı olarak 2'ye ayrılır (2). Bu bölümde özellikle primer diffüz KRS grubundan nazal poliple seyreden KRS (npKRS)'den bahsedilecektir.

Nazal polipler (np), nazal kavite ve paranasal sinüslerde gelişen, genellikle bilateral seyreden, benign inflamatuvar kitlelerdir. Özellikle nazal tıkanıklık, geniz akıntısı ve koku alamama gibi semptomlar npKRS'de daha fazla görülmekte, daha ağır seyretmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır (2, 5, 6). Bunun yanında npKRS tedavi maliyetleri özellikle polipektomi yapılması gereken hastalarda oldukça yüksektir (7).

Genel popülasyonda npKRS sıklığı %2-4 arasındadır (5), KRS hastalarının içinde np oranı %25-30

¹ Uzm. Dr. , Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, drsseda@gmail.com



yatış oranlarında, steroid gereksinimlerinde, nazal semptom skorlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir (47).

Bu biyolojik ajanların dışında npKRS tedavisi için, patogenezdaki farklı moleküllerin hedeflendiği birçok çalışma devam etmektedir. Siglec-8 reseptörleri, IL-33, TSLP, CRTh2 reseptörü gibi birçok farklı molekül ile ilgili çalışmalar planlanmakta ve hali hazırda devam etmektedir (56, 61).

KAYNAKLAR

- Meltzer EO, Hamilos DL, editors. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. Mayo Clinic Proceedings; 2011: Elsevier.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelson, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabory, L., Desrosiers, M., Diamant, Z., ... Zwetsloot, C. P. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274-81.
- De Loos DD, Lourijsen ES, Wildeman MA, Freling NJ, Wolvers MD, Reitsma S, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(3):1207-14.
- Passali D, Bellussi LM, Damiani V, Tosca MA, Motta G, Ciprandi G. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: the role of personalized and integrated medicine. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(Suppl 1):11.
- Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The journal of allergy and clinical immunology: In practice*. 2016;4(4):565-72.
- Lourijsen E, Fokkens W, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020.
- Rudmik L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(4):20.
- Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(5):1350-60.
- Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immunity, inflammation and disease*. 2015;3(1):14-22.
- Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunology and Allergy Clinics*. 2004;24(1):19-43.
- Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *American journal of rhinology*. 2007;21(1):19-26.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
- Dennis SK, Lam K, Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2016;1(5):130-4.
- Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;124(4):318-25.
- De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and translational allergy*. 2017;7(1):1-14.
- Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5):1344-53.
- Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(5):1543-51.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al., editors. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *International forum of allergy & rhinology*; 2021: Wiley Online Library.
- Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2013;123:S1-S11.
- Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-S, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1523-31.



22. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA, editors. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *International forum of allergy & rhinology*; 2015: Wiley Online Library.
23. Van Der Veen J, Seys S, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens W, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017;72(2):282-90.
24. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5):1069-76. e4.
25. Liu Z, Chen J, Cheng L, Li H, Liu S, Lou H, et al. Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Guideline for Chronic Rhinosinusitis. *Allergy, asthma & immunology research*. 2020;12(2):176-237.
26. Perić A, Baletić N, Milojević M, Sotirović J, Živić L, Perić AV, et al. Effects of Preoperative Clarithromycin Administration in Patients with Nasal Polyposis. *The West Indian medical journal*. 2014;63(7):721-7.
27. Zhou B, He G, Liang J, Cheng L, Mehta A, Liu S, et al., editors. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International forum of allergy & rhinology*; 2016: Wiley Online Library.
28. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(4):922-9. e6.
29. Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, Yamamoto T, Takano H, Tomoda K, et al. HFA-BDP metered-dose inhaler exhaled through the nose improves eosinophilic chronic rhinosinusitis with bronchial asthma: a blinded, placebo-controlled study. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2192.
30. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1):126-34. e5.
31. Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, Hae-Sim P, Peters AT. Current and future treatments of rhinitis and sinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1522-31.
32. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *The Laryngoscope*. 2015;125(9):2041-5.
33. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *American journal of rhinology & allergy*. 2012;26(6):455-62.
34. Tuncer A, Yüksel H. Üst Solunum Yolu Allerjileri Çalışma Grubu. *Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2012.
35. Suri A, Gupta R, Gupta N, Kotwal S. Montelukast as an adjunct to treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis: A prospective randomized controlled trial. *JK Science*. 2015;17(2):92.
36. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2018;128(8):1743-51.
37. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):195-200.
38. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schünemann HJ, Szczeklik W, Lee JM, editors. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*; 2019: Wiley Online Library.
39. Larivée N, Chin CJ, editors. Aspirin desensitization therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology*; 2020: Wiley Online Library.
40. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *International forum of allergy & rhinology*. 2016;6(4):385-91.
41. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.
42. Jiang R-S, Hsu S-H, Liang K-L. Amphotericin B nasal irrigation as an adjuvant therapy after functional endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. 2015;29(6):435-40.
43. Jiang RS, Twu CW, Liang KL, editors. Efficacy of nasal irrigation with 200 µg/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *International forum of allergy & rhinology*; 2018: Wiley Online Library.
44. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(2):341-51.
45. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2014;28(2):145-50.
46. Mårtensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, Mårtensson A, Olofsson TC, Vásquez A, et al. Clinical efficacy of a topical



- lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2017;2(6):410-6.
47. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology*. 2013;51(4):323-7.
 48. Hashemian F, Ghorbanian MA, Hashemian F, Mortazavi SA, Sheikhi M, Jahanshahi J, et al. Effect of topical furosemide on rhinosinusal polyposis relapse after endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2016;142(11):1045-9.
 49. Le PT, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic review and meta-analysis of SNOT-22 outcomes after surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2018;159(3):414-23.
 50. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810.
 51. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(5):1133-41.
 52. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1198-207.
 53. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5):989-95. e8.
 54. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):1024-31. e14.
 55. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(3):1045.
 56. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: where are we headed? *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020;59(2):141-9.
 57. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(5):469-79.
 58. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
 59. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2017;13(1):1-17.
 60. Kumar C, Zito PM. Omalizumab. *StatPearls* [Internet]. 2020.
 61. Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, et al. Role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: state of the art review. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2021;164(1):57-66.
 62. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(3):595-605.

BÖLÜM 18

İMMÜNOTERAPİ

Cevriye Kübra CENKÇİ¹

GİRİŞ

Astım ve alerjik rinit çocuk ve erişkin yaş grubunda sıklığı giderek artan kronik solunum yolu hastalıklarındandır. Alerjik rinit, ergenlerin yaklaşık %15'ini etkileyen en yaygın atopik hastalıklardan biridir (1). Semptomatik alerjik rinit, düşük yaşam kalitesi ve düşük okul performansı ile ilişkilidir (2). Yetişkin popülasyonda, semptomatik alerjik rinit nedeniyle iş üretkenliği kaybından kaynaklanan maliyetler, astımdan kaynaklanan maliyetlerden daha yüksektir (3). Ayrıca çocukluk döneminde başlayan alerjik rinit ileri yaşlarda astım riskini en az iki kat artıran durumlardan biridir (1).

Alerjen immünoterapi, alerjik inflamasyonu ve buna bağlı olarak alerji semptomlarını, hastalık şiddetini ve ilaç gereksinimlerini azaltır. İmmünoterapinin, alerjik rinitin astıma ilerlemesi ve ayrıca astım şiddeti üzerinde koruyucu etkileri vardır (4-8). Alerjen immünoterapi sadece semptomları iyileştirme, ilaç ihtiyacını azaltma değil, aynı zaman-

da tedavi süresinin de ötesinde spesifik toleransı indüklemeye ve yeni alerjik durumların gelişmesini önleme kapasitesini gösteren tek tedavi şeklidir (9).

İMMÜNOTERAPİ TANIMI

Alerjen spesifik immünoterapi, hastanın duyarlı olduğu alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda hastaya verilerek bu alerjene karşı hastada tolerans gelişmesini amaçlayan bir tedavi şeklidir. Bu yöntem ilk defa 1911 yılında Leonard Noon ve John Freeman tarafından alerjik rinit tedavisinde kullanılmıştır (10-12). Alerjik rinit tedavisinde, çocuklar ve ergenlerde etkili bir tedavi olarak belirli alerjen immünoterapi ürünleri için güçlü kanıtlar vardır. Bununla birlikte, bazı ürünler için kanıtlar yeterli değildir. Çocuklara alerjen immünoterapi reçete edilirken, hastaların özellikleri, aile tercihleri ve klinisyenin kendi deneyim ve kaynakları son derece önemlidir. Astımda, çocuklarda alerjen immünoterapiyi destekleyen kanıtlar, özellikle alerjen

¹ Uzm. Dr., Liv Hospital Vadistanbul Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, dr.ckc@hotmail.com



SLİT'de tipik olarak tedavi alanların yarısına yakınında kaşıntı, dudak ve dil şişmesi gibi yan etkiler görülür, sistemik yan etki görülme ihtimali düşük de olsa akılda tutulmalıdır (42).

İMMÜNOTERAPİ TAKİBİ VE SÜRESİ

İmmünoterapi uygulanan hastada immünoterapinin etkisi 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Günümüzde tedavi süresi hala tartışılmakla beraber rehberlerde önerilen, immünoterapinin alerjik hastalığın doğal seyri üzerindeki etkisinin görülmesinde birbirini izleyen en az üç yıl düzenli uygulamanın gerekli olduğudur. İnhalan alerjenlerle SKİT veya SLİT için en az üç yıl tedavi önerilmektedir. Bir yıl süre ile idame doz uygulanan hastada alerjik semptomlar üzerinde hiç olumlu etki görülmediyse immünoterapinin kesilmesine karar verilebilir. (9, 38, 44).

SONUÇ

İmmünoterapi, alerjik astım ve alerjik rinit tedavisinde hastalık semptomlarını iyileştirme, ilaç ihtiyacını azaltma ve spesifik toleransın indüklenmesiyle yeni alerjik durumların gelişmesini önleme kapasitesini gösteren tek terapidir. Alerjik hastalıkların tedavisinde birinci basamağı oluşturan alerjiden korunma ve ilaç tedavisinden sonra gelmektedir. Alerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir. Astım olan hastalarda ise semptomları azaltarak hastalık kontrolünü sağlayabilmektedir. Tedavide uygun hasta ve alerjen ekstresi seçimi yanında tedavinin mutlaka bir alerji uzmanı tarafından yönetilmesi gerekir (4-9).

Hem SKİT hem de SLİT'in etkinliğine dair açık kanıtlar vardır (47). Bir uygulamanın diğerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Her iki yol da yeterli IgG4 üretimini, alerjene özgü toleransı ve bazofil baskılanmasını indüklemektedir fakat SKİT'de daha güçlü IgG4 artışı ve IgE düşüşü de gözlenir. Semptom ve ilaç skorları için uygulayıcılarda SKİT'i tercih etme eğilimi vardır. SKİT, daha erken duyarsızlaştırma ile etkilerin daha erken başlamasını sağlamaktadır (57, 58). SLİT ise daha

güvenli ve kolay uygulanabilir bir seçenektir (51). Yeni alternatif yollar olarak İLİT ve EİT'nin daha tercih edilebilir yollar olabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (9, 51).

KAYNAKLAR

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123-48.
2. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):381-7.
3. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
4. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy*. 2017;72(1):35-42.
5. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-631.
6. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(5):691-704.
7. Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D, Mücke V, Serup-Hansen N, Tesch F. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy*. 2020;75(3):596-602.
8. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, Russo C, Polosa R. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(2):412.
9. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
10. Nelson HS. Immunotherapy for Inhalant Allergens. In: Adkinson Jr NF BB, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons FER, editor. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Seventh edition ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1657-77.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1953;4(4):285-8.
12. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Historical document*. *Ann Allergy*. 1960;18:427-34.
13. Sapan N. Immunotherapy in allergy/Alerjik hastalıklarda immünoterapi. *Turkish Pediatrics Archive*. 2010:225-32.

14. Mensah GA, Kiley JP, Gibbons GH. Generating evidence to inform an update of asthma clinical practice guidelines: perspectives from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(3):744-8.
15. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Erwin EA, Commins SP, Woodfolk JA. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(6):1662-70.
16. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Precision/personalized medicine in allergic diseases and asthma. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2018;66(6):431-42.
17. Igde M, Igde FA, Yazici Z. Herpes simplex type I infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(3):149-54.
18. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(5):1892-903.
19. Katsoulis K, Ismailos G, Kipourou M, Kostikas K. Microbiota and asthma: Clinical implications. *Respiratory Medicine*. 2019;146:28-35.
20. Breiteneder H, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, Traidl-Hoffmann C, Nadeau K, et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019;74(12):2293-311.
21. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):306-12.
22. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733-43.
23. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):654-65.
24. Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, Rückert B, Kast JI, Wawrzyniak M, et al. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(5):976-85.
25. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017;278(1):219-36.
26. Novak N, Mete N, Busmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1153-8.e2.
27. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018;10(7):579-93.
28. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-98.
29. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45.
30. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):369-71.
31. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55.
32. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):659-60.
33. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017;72(3):462-72.
34. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-96.e3.
35. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-75.
36. Viswanathan RK, Busse WW. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses. *Chest*. 2012;141(5):1303-14.
37. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-48.
38. Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):353-60.e2.
39. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018;73(4):827-36.
40. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.
41. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semiç-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house



- dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):508-15.
42. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-77.
43. Pfaar O. Sublingual immunotherapy with house dust mite tablets in children-The evidence-based journey of allergen immunotherapy proceeds. *Allergy.* 2018;73(12):2271-3.
44. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25.e5.
45. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):13.
46. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-73.
47. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
48. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(1):59-65.
49. Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, Wise SK, Abdullah B. Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(6):e12055.
50. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):412-20.
51. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):293-305.
52. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy.* 2011;66(6):798-809.
53. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):126-37; quiz 37-40, 202.
54. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy.* 1994;73(5):409-18.
55. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(3):276-82.e2.
56. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(6):571-6.
57. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):71-86.
58. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1151-8.

BÖLÜM 19

AĞIR ASTIMLI OLGULARDA BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ

Eylem YILDIRIM¹

GİRİŞ

Astım öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık hissi, hışıltı gibi semptomlarla seyreden hava akımı kısıtlaması ile karakterize kronik hava yolu hastalığıdır. Klinik olarak semptomların ve ölçümlerde ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının değişken olması astımın tipik ve tanımlayıcı bir özelliğidir. Birçok astımlı hastada standart inhale tedavilerle iyi kontrol sağlanabilmektedir. Ancak hastalarda %3-10 oranında ağır astım kliniği görüldüğü tahmin edilmektedir (1).

Son yıllarda fizyopatolojik mekanizmalarının anlaşılması sonucunda astımın tek tip bir hastalıktan ziyade heterojen yapıda olduğu, altta yatan patofizyolojinin (endotipin) farklılığından kaynaklanan farklı fenotipler şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Astımdaki bu heterojenite nedeniyle “tüm hastalara aynı tedavi” kavramından uzaklaşmış ve “kişiselleştirilmiş tedavi” kavramı benimsenmiştir (2). Günümüzde astımda kişiselleştirilmiş tedavide biyolojik ajanlar ön plandadır.

AĞIR ASTIM

Tanım

Ağır astım tanısı sanılanın aksine zor olabilmektedir. Öncelikle “tedavisi zor astım” ve “ağır astım”ın ayrımı yapılmalıdır.

Tedavisi zor astım; Global Initiative for Asthma (GINA)’nın tanımladığı basamak 4 veya 5 tedavisine rağmen kontrolsüz astım olarak ifade edilir. Basamak 4 ve 5 tedavi; orta ya da yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) ek olarak en az bir kontrol edici ilaç kullanımını içermektedir. Tedavisi zor astım “zor hasta” anlamında değildir (3). Bu hastalarda tedavi uyumsuzluğu ve/veya inhaler tekniğin yanlış olması yanı sıra kısa etkili beta agonistlerin aşırı kullanımı ve tetikleyicilere maruz kalma atakların sebebi olmaktadır. Bu faktörlerin tümü düzeltildiğinde “tedavisi zor astım” hastalarının çoğunda astım kontrolü sağlanabilmektedir (4).

Uygun tedavinin uygun teknikle alınmasına, hasta uyumunun tam olmasına, komorbiditelerin

¹ Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD., dreylemyildirim@yahoo.com



Onaylanmış tüm biyolojiklerin alerjik eozinofilik astımlı hastaların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle biyobelirteçler, alerjik eozinofilik astımda biyolojik tedavi seçimine rehberlik etmek için kullanılabilir. Bu biyobelirteçlerden en önemlisi serum eosinofil derecesi ve total IgE seviyesidir (51,92). Mepolizumab ve dupilumab tedavisi için kan eosinofil düzeyi en az 150 hücre/μl olması gerekirken benralizumab ve reslizumab için sırasıyla en az 300 ve 400 hücre/μl düzeyleri önerilmektedir (93). Bununla birlikte, belirgin kan eozinofilleri olan vakalarda, dupilumab ile hipereozinofili gelişme riski göz önüne alındığında, anti-IL-5 tedavi tercih edilebilir (75). Omalizumab için ise kan eosinofil düzeyi tedavi başlama kriterlerinden değildir. Total IgE düzeyi ile alerjik eozinofilik astım hastalarında tedaviye başlama kararı verilmektedir (92). Mepolizumab, reslizumab, benralizumab ve dupilumab eozinofilik inflamasyonu azaltmaları nedeniyle tüm eozinofilik astım endotipleri için uygun biyolojiklerdir. Buna karşılık, şu anda mevcut olan veriler alerjik olmayan eozinofilik astımda anti-IgE tedavinin kullanımını desteklememektedir (37).

T2-yüksek astımla ilişkili komorbiditeler [kronik ürtiker, atopik dermatit, eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA), nazal polipozisin eşlik ettiği kronik sinüzit] biyolojik tedavi seçimini etkileyebilir. Omalizumab kronik ürtiker için, mepolizumab EGPA için, dupilumab ise nazal polipozisin eşlik ettiği kronik sinüzit ve atopik dermatit için onaylanmıştır (1,5,91).

Biyolojik tedaviye yanıtı tanımlamak için herhangi bir fikir birliği veya onaylanmış kriterler bulunmamaktadır. Alevlenme olmaması ve OKS'nin kesilmesi ideal hedef olmakla birlikte, çoğu biyolojik ajanın alevlenme oranını ve steroid dozunu %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Şimdilik bu yanıt oranları makul olarak tanımlanmaktadır (1,91). Biyolojikler arasında geçiş yapılması yanıt yeterliliğinde ya da ciddi advers etkiler görüldüğünde önerilmektedir (59).

SONUÇ

Ağır astımda biyolojik tedavi başlanmasından önce ayırıcı tanının ve daha sonra fenotiplemenin yapılması, komorbiditelerin değerlendirilmesi, hastanın tedaviye uyumu ve inhaler tekniğinin düzeltilmesi zorunludur. Biyolojik tedavi endikasyonlarının karşılandığından emin olmak için gerekli tüm fenotipik bilgiler (örneğin kan eosinofil seviyeleri, total IgE, spesifik IgE duyarlılıkları, FeNO) mevcut olmalıdır. Bu basamaklardan sonra yapılması önerilen hastayla beraber tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve iyi bir izleme planının oluşturulmasıdır. Biyolojik ajan seçiminde hastanın ilgili tedaviye ulaşım şartları, maliyet, eşlik eden komorbiditeler ve ayrıca hastanın tedaviyle ilgili tercihleri göz önüne alınmalıdır. Hangi hastaların biyolojik tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu ve bu hastaları saptamak için hangi biyobelirteçlerin spesifik olacağını belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Ayrıca ağır astım tedavisindeki biyolojiklerin iyi düzenlenmiş çalışmalar ile karşılaştırılması uygun hasta seçiminde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. doi: 10.1111/all.14425.
2. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233.
3. GINA (2021) *Difficult-to-treat & Severe Asthma in Adolescents and Adults Patients. Diagnosis and Management*. A GINA pocket guide for health professionals. V3.0 April 2021 (13.02.2022 tarihinde <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SC-REEN-WMS.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-373.
5. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;30;11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312.



6. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
7. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
8. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eozinofilik astım. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8 :465–473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024
9. Lambrecht BN, Hammad H. The immünology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45–54. doi: 10.1038/ni.3049
10. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;16;50(4):975–991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
11. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977–979. doi: 10.1038/nm.3300.
12. Tan R, Liew MF, Lim HF, et al. Promises and challenges of biologics for severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:114012. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114012.
13. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123–128. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.002.
14. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immünity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
15. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199 :1076–1085
16. AİD-Türk Toraks Derneği (2020). *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 güncellemesi* (13.02.2022 tarihinde <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
17. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res*. 2020;15;21(1):268. doi: 10.1186/s12931-020-01505-x.
18. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;12;56(5):2000260. doi: 10.1183/13993003.00260-2020.
19. Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, et al. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:185–194. doi:10.1007/978-0-387-72005-0_19
20. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest*. 2017;151(6):1338–1344. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.042.
21. FDA (2021). *Prescribing Information*. (19.01.2022 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
22. Gounni AS, Lamkhioed B, Ochiai K, et. Al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*. 1994; 367:183–186.
23. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192.
24. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):167–177. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
25. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategy and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:491–498.
26. MacGlashan D Jr, McKenzie-White J, Chichester K, et al. In vitro regulation of FcεR1a expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998;91:1633–1643
27. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immünology*. 2001;108(2):184–190.
28. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, et. al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1966–1973.
29. Soler M, Matz J, Townley R, et. al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254–261.
30. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *JAMA*. 2017;18;318(3):279–290. doi: 10.1001/jama.2017.8372.
31. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156–164. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
32. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–2714. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.011.
33. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Trial of Omalizumab in Patients With Severe, Difficult-to-Control, Nonatopic Asthma. *Chest*. 2013;144(2):411–419. doi: 10.1378/chest.12-1961.
34. Campo P, Soto-Campos JG, Blanco Aparicio M, et al. Severe asthma phenotypes in patients controlled with omalizumab: a real-world study. *Respir Med*. 2019;159:105804. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105804.
35. Çelebi Sözen Z, Aydın Ö, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in non-allergic Asthma: A report of 13 cases. *J Asthma*. 2018;55(7):756–763. doi: 10.1080/02770903.2017.1362427.
36. Lowe PJ, Georgiou P, Canvin J. Revision of omalizumab dosing table for dosing every 4 instead of 2 weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE. *Regul*



- Toxicol Pharmacol. 2015;71(1):68-77. doi: 10.1016/j.yrt-ph.2014.12.002.
37. McGregor MC, Krings JG, Nair P, et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944CI.
 38. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:788-797. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x.
 39. Cox L, Lieberman P, Wallace D, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology omalizumab-associated anaphylaxis joint task force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:210-212. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.010.
 40. Timmermann H, Mailander C. Home self-administration of biologics- a German survey among omalizumab-treated patients with severe asthma and their treating physicians. *Pneumologie*. 2020;74(2):103-111. doi: 10.1055/a-1069-0900.
 41. Menzella F, Ferrari E, Ferrucci SM, et al. Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):499-507. doi: 10.1080/14712598.2021.1882990.
 42. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55-60. doi: 10.1016/j.rmed.2017.07.013.
 43. Yorgancıoğlu A, Öner Erkekol F, Mungan D, et al. Long-Term Omalizumab Treatment: A Multicenter, Real-Life, 5-Year Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):225-233. doi: 10.1159/000488349.
 44. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:162-169. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.054.
 45. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-412. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025.
 46. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31. doi: 10.1186/s13223-015-0096-7.
 47. Kwah JH, Stevens WW. Asthma and allergies in pregnancy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):414-417. doi: 10.2500/aap.2019.40.4260.
 48. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x.
 49. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity*. 2019;50(4):796-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.022.
 50. Struß N, Hohlfeld JM. Biologics in asthma management- Are we out of breath yet? *Allergol Select*. 2021;5:96-102. doi: 10.5414/ALX02192E.
 51. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44-56. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.016.
 52. Richards LB, van Bragt JJMH, Aarab R, et al. Treatment Eligibility of Real-Life Mepolizumab-Treated Severe Asthma Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):2999-3008.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.029.
 53. Özdel Öztürk B, Bavbek S. Anti-IL-5 treatments in severe eosinophilic asthma: real life datas. *Tuberk Toraks*. 2020;68(2):148-159. doi: 10.5578/tt.69416.
 54. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-1751.
 55. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810.
 56. Varricchi G, Senna G, Loffredo S, et al. Reslizumab and Eosinophilic Asthma: One Step Closer to Precision Medicine? *Front Immunol*. 2017;8:242. doi: 10.3389/fimmu.2017.00242.
 57. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
 58. Maspero J, Bjermer L, Lemiere C, et al. A randomized phase 3 study assessing patient-reported outcomes and safety of reslizumab in patients with asthma with elevated eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(5):A21.
 59. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-784. doi: 10.1007/s40265-017-0740-2.
 60. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, et al. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-1392. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.
 61. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9 (2017), p. CD010834
 62. Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Eosinophils, the IL-5/IL-5Ralpha axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med*. 2019;160:105819. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105819.
 63. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10:1514. doi: 10.3389/fphys.2019.01514.
 64. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled eosi-



- nophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
65. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
66. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med*. 2017;376(25):2448–2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501
67. Busse E., Bleecker R., FitzGerald J. M., et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med*. 2019;7:46–59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
68. Caminati M, Bagnasco D, Rosenwasser LJ, et al. Biologics for the Treatments of Allergic Conditions: Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):549–564. doi: 10.1016/j.iac.2020.07.003.
69. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14. doi: 10.1111/cea.13491.
70. Deeks ED. Dupilumab: A Review in Moderate to Severe Asthma. *Drugs*. 2019;79(17):1885–1895. doi: 10.1007/s40265-019-01221-x.
71. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
72. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
73. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 ve LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638–1650
74. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
75. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020;69(2):187–196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002.
76. Bansal A, Simpson EL, Paller AS, et al. Conjunctivitis in Dupilumab Clinical Trials for Adolescents with Atopic Dermatitis or Asthma. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):101–115. doi: 10.1007/s40257-020-00577-1.
77. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064.
78. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):266. doi: 10.1186/s12931-020-01526-6.
79. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):264. doi: 10.1186/s12931-020-01503-z.
80. Salvati L, Maggi L, Annunziato F, et al. Thymic stromal lymphopoietin and alarmins as possible therapeutic targets for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(6):590–596. doi: 10.1097/ACI.0000000000000793.
81. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:331–338. doi: 10.2147/DDDT.S250825.
82. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2022;12:793409. doi: 10.3389/fphar.2021.793409
83. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016;4(10):781–796. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
84. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511–25.
85. Wollenberg A, Weidinger S, Worm M, et al. Tralokinumab in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(10):1435–1442. doi: 10.1111/ddg.14545.



86. Borish, LC, Nelson, HS, Corren, J, et al. Efficacy of Soluble IL-4 Receptor for the Treatment of Adults with Asthma. *J Allergy Clin. Immunol.* 2001;107:963–970. doi:10.1067/mai.2001.115624
87. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, et al. Preclinical Efficacy and Safety of Pascolizumab (SB 240683): a Humanized Anti-interleukin-4 Antibody with Therapeutic Potential in Asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 2002;130:93–100. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x
88. Gong F, Pan YH, Huang X, Zhu HY, Jiang DL. From bench to bedside: Therapeutic potential of interleukin-9 in the treatment of asthma. *Exp Ther Med.* 2017 Feb;13(2):389–394. doi: 10.3892/etm.2017.4024
89. Zak M, Dengler HS, Rajapaksa NS. Inhaled Janus Kinase (JAK) inhibitors for the treatment of asthma. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019;29(20):126658. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126658
90. Georas SN, Donohue P, Connolly M, Wechsler ME. JAK inhibitors for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Oct;148(4):953–963. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.013
91. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(7):1555–1563. doi: 10.1111/all.14256.
92. Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):79–85. doi: 10.1097/ACI.0000000000000708.
93. Eger KA, Bel EH. The emergence of new biologics for severe asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;46:108–115. doi: 10.1016/j.coph.2019.05.005.

BÖLÜM 20

LATEKSE BAĞLI GELİŞEN ALERJİK REAKSİYONLAR

Mutlu GÜNEŞ¹

GİRİŞ

Doğal lastik veya kauçuk, genellikle sadece lateks olarak bilinmekte, yaklaşık 100 yıldan fazla süredir medikal, gıda, kozmetik, temizlik ve hayvancılık gibi günlük hayatta pek çok alanda kullanımdadır. Tıbbi alanda steril ve çoğunlukla da steril olmayan eldiven şeklinde kullanılmaktadır. Steril olmayan eldivenin yaygın kullanımı gelişmiş ülkelerde 1980'li yılları bulmuş, yaygın kullanımının artması ile birlikte latekse bağlı sorunlarla karşılaşmaya başlanmıştır (1). Latekse bağlı ilk alerjik reaksiyonların bildirilmesi 1980'li yılların sonunda olmuş, bununla birlikte 1990'lı yılların başlarında konu gündeme gelmeye ve tartışılmaya başlanmıştır (2). Tartışmayla beraber çeşitli sorular sorulmaya başlanmış; Lateks duyarlılığını artıran risk faktörleri nelerdir? Lateks içerisinde yer alan veya yardımcı maddelerden hangisi bu duyarlılaşmadan sorumlu? Saptanabilen risk faktörlerinin klinik önemi nedir? Sistemik klinik bulguların oluşmasında lateks ile temas sıklığının ve süresinin önemi var mı?

Latekse bağlı alerjik reaksiyonların oluşturduğu iş gücü kaybı ve mali boyutu ne kadar? Bu sorulara zamanla yanıtlar aranmaya çalışılmıştır. Bazı meslek grupları ve kişiler lateks alerjisi açısından daha yüksek riske sahiptirler, tablo-1. Lateks alerjisinin toplumdaki prevalansı %<1.0 (16) ila %7.6 (15) arasında değişmektedir.

Tablo-1: Lateks maruziyetini artıran meslekler ve durumlar

Kondom kullanıcıları	Sağlık çalışanları ve doktorlar
Yapı ve inşaat işlerinde çalışanlar	Gıda sektöründe ve restoranta çalışanlar
Cenaze işleri ile uğraşanlar	Kuaförler
Boya işiyle uğraşanlar	Ev işlerinde çalışanlar
Diğer: Çiçek, bahçe, hayvan bakımı vs...	Lastik üretim sanayi çalışanları

C. A. S. Parisia, K. J. Kellyb, I. J. Ansotegui et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem World Allergy Organization Journal (2021) 14:100569'den değiştirilerek (3)

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, drmutlugunes@gmail.com



partiküllerin solunum yolu ile alınmasında önemli rol oynadığının saptanması ve pudrasız eldiven kullanımının yaygınlaşması sonucu latekse bağlı mesleki hastalıklarda önemli ölçüde azalma sağlanmıştır. Lateks "Hevea brasiliensis" isimli ağaçtan elde edildiğinden, birçok gıda ve bitki kökenli alerjenler ile çapraz reaksiyon gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. US Food and Drug Administration (US FDA) Fed. Regist. 64 (1994) 41710-41743.
2. B.L. Charous, R.G. Hamilton, J.W. Yunginger, J. Allergy Clin. Immunol. 94 (1994) 12-18.
3. C. A. S. Parisia, K. J. Kellyb, I. J. Ansotegui et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem World Allergy Organization Journal (2021) 14:100569
4. Montserrat Alvaro-Lozano 1, Cezmi A Akdis 2 3, Mubeccel Akdis 2, Cherry Alviani et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide Pediatr Allergy Immunol 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
5. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4): 984-1010.
6. Claudio E, Wang H, Kamenyeva O, Tang W, Ha HL, Siebenlist U. IL-25 Orchestrates Activation of Th Cells via Conventional Dendritic Cells in Tissue to Exacerbate Chronic House Dust Mite- Induced Asthma Pathology. J Immunol. 2019;203:2319-2327.
7. Ozdemir K, Cucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. Expert Rev Respir Med. 2018;12(9):733-743.
8. Andreas Hansen1,2, Richard Brans1,2, and Flora Sonnsman1,2 Allergic contact dermatitis to rubber accelerators in protective gloves: Problems, challenges, and solutions for occupational skin protection Allergologie select, Vol. 5/2021 (335-344)
9. M La Rosa1, E Lionetti1, M Reibaldi2, Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature Journal of Pediatrics 2013, 39:18
10. Hansel F Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. J Allergy. 1929;1:43-70.
11. S K Wise 1, S Y Lin 2, E Toskala 3 International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis Int Forum Allergy Rhinol 2018 Feb;8(2):108-352.
12. FER. Simons, et all. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis WAO Journal 2011; 4:13-37
13. K Turjanmaa 1, T Reunala, R Tuimala, T Kärkkäinen Allergy to latex gloves: unusual complication during delivery BMJ 1988 Oct 22;297(6655):1029
14. F Leynadier 1, C Pecquet, J Dry Anaphylaxis to latex during surgery Anaesthesia 1989 Jul;44(7):547-50
15. M E. Kuruvilla1,2, F EH Lee1,3, and GB Lee1,2 Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease Clin Rev Allergy Immunol. 2019 April ; 56(2): 219-233
16. A D La Montagne, S Radi, D S Elder, M J Abramson, M Sim Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review Occup Environ Med 2006;63:359-364
17. Jon G Ayres , Richard Boyd, Hilary Cowie, J Fintan Hurley Costs of occupational asthma in the UK Thorax 2011 Feb;66(2):128-33.
18. G M Liss , S M Tarlo Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventions and glove changes over time Am J Ind Med 2001 Oct;40(4):347-353
19. K. Turjanmaa, S. Mäkinen-Kiljunen, T. Reunala, H. Alenius, T. Palosuo (Eds.), Natural Rubber Latex Allergy: The European Experience, Saunders, Philadelphia, 1995.
20. R. Arellano, J. Bradley, G. Sussman, Anesthesiology 77 1992 905- 908.
21. D. Hadjiladis, K. Khan, S. Tarlo, J. Allergy Clin. Immunol. 96 (1995) 431-432.
22. S.M. Tarlo, G.L. Sussman, D.L. Holness, J. Allergy Clin. Immunol. 99 (1997) 396-401.
23. D. Levy, S. Allouache, M. Chabane, F. Leynadier, P. Burney, J. Am. Med. Assoc. 281 (1999) 988.
24. D. Gautrin, H. Ghezzi, C. Infante-Rivard, J.-L. Malo, Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 162 (2000) 1222-1228.
25. S. Archambault, J.-L. Malo, C. Infante-Rivard, H. Ghezzi, D. Gautrin, J. Allergy Clin. Immunol. 107 (2001) 921-923.
26. X. Baur, Z. Chen, H. Allmers, J. Allergy Clin. Immunol. 101 (1998) 24-27.
27. D.H. Beezhold, W.C. Beck, Arch. Surg. 127 (1992) 1354-1357.
28. V.J. Tomazic, E.L. Shampaine, A. Lamanna, T.J. Withrow, J. Allergy Clin. Immunol. 93 (1994) 751-758.
29. D.K. Heilman, R.T. Jones, M.C. Swanson, J.W. Yunginger, J. Allergy Clin. Immunol. 98(1996) 325-330.
30. M.C. Swanson, M.E. Bubak, L.W. Hunt, J.W. Yunginger, M.A. Warner, C.E. Reed, J. Allergy Clin. Immunol. 94 (1994) 445-551.
31. M Lehto 1, R Haapakoski, H Wolff, M-L Majuri, et all. Cutaneous, but not airway, latex exposure induces allergic lung inflammation and airway hyperreactivity in mice J Invest Dermatol 2005 Nov 125 962-968
32. H Allmers 1, R Brehler, Z Chen, M Raulf-Heimsoth, H Fels, X Baur Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital J Allergy Clin Immunol 1998 Nov;102(5):841-846
33. H Allmers 1, J Schmengler, C Skudlik Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention J Allergy Clin Immunol 2002 Aug;110(2):318-323

BÖLÜM 21

LATEKS ALERJİSİNDE TANI

İlke TAŞKIRDI¹

TANISAL DEĞERLENDİRMEDE KLİNİK İPUÇLARI

Lateks alerjisini değerlendirmek için tanısal yaklaşımdaki en önemli basamak, ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır (1). Öncelikle hastada lateks duyarlılığı ve alerjisine yatkınlık yaratan bir risk faktörü olup olmadığı öğrenilmelidir. Doktorlar, diğer sağlık çalışanları, gıda işleyicileri, restoran çalışanları, kuaförler, inşaat işçileri, ressamalar ve çiçekçiler olmak üzere bazı mesleklerde lateks ile sık temas söz konusu olabilmektedir (2-4). Ayrıca; spina bifida, ürogenital anomaliler, anorektal malformasyonlar, trakeoözofageal fistül, çoklu konjenital anomaliler, ventriküloperitoneal şant, serebral palsi, kuadripleji, bebeklerde prematurite ve atopik hastalıklar gibi, lateks duyarlılığına yatkınlığın arttığı tıbbi durumlar mutlaka öyküde sorgulanmalıdır (5).

Öyküde hasta ve özgeçmişi sorgulanırken, mutlaka latekse karşı gelişen klinik reaksiyonun türü sorgulanmalıdır. Klinik bulgu ve belirtiler, ma-

ruz kalma yolu (kutanöz, perkütan, mukozal veya parenteral), alerjenlerin miktarı ve özellikleri mutlaka sorgulanmalıdır. Lateks ile ilgili görülen klinik durumlar; iritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit (tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu), kontakt ürtiker, anjiyödem, alerjik rinit, astım, anafilaksi ve lateks-meyve sendromudur (tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu). Bu yüzden örneğin lateks eldiven giydikten sonra eritem, kaşıntı ve ürtiker gibi lokalize semptomların yanı sıra öksürme, hapşırma ve hışıltı gibi sistemik semptomların ve herhangi bir anafilaksi öyküsü mutlaka araştırılmalıdır (6).

Lateks alerjisinde görülebilecek en ölümcül klinik tablo, anafilaksidir (7). Parenteral veya mukozal yoldan temastan kısa süre içinde görülür. Ameliyathane anafilaksilerinde en yaygın görülen nedenler arasındadır. Hem tıbbi hem de tıbbi olmayan ürünlerden, başta lateks eldiven, balon uçlu katater, kondom kullanımı, diş koferdamları, emzik, biberon uçları gibi en sık anafilaksiye neden olan ürünlerin varlığı öyküde mutlaka sorgulanmalıdır.

¹ Uzm. Dr., İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, ilke_66@icloud.com



SONUÇ VE ÖZET

Bu tanısal algoritma tip I lateks aşırı duyarlılık reaksiyonları için uygundur, diğer lateks bileşenleri (örn. kimyasal katkı maddeleri) içeren ek yama testlerinin gerekli olabileceği kontakt dermatit ve/veya protein kontakt dermatiti olan hastalarda yararlı değildir.

KAYNAKLAR

1. Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, et al. Natural rubber latex allergy. *Disease-a-Month*. 2016;62(1):5-17.
2. Cabañes N, Igea J, de La Hoz B, et al. 1 Latex Allergy: Position Paper. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22(5):313.
3. Parisi CA, Petriz NA, Busaniche JN, et al. Prevalence of latex allergy in a population of patients diagnosed with myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):30-35.
4. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58(2):138-144.
5. Kelly KJ, Sussman G. Latex Allergy: Where Are We Now and How Did We Get There? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1212-1216.
6. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(4):367-373.
7. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100066.
8. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):881-890.
9. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):935-940.
10. García Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, et al. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy*. 1998;53(5):532-536.
11. Rodríguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):183-189.
12. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-330; quiz follow 330.
13. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021;14(8):100569.
14. Nicolaou N, Johnston GA. Anaphylaxis following prick testing with natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 2002;47(4):251-252.
15. Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD. An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: the Mayo Clinic experience. *Dermatitis*. 2010;21(1):33-40.
16. Bernardini R, Pucci N, Rossi ME, et al. Allergen specific nasal challenge to latex in children with latex allergy: clinical and immunological evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(2):333-341.
17. Unsel M, Mete N, Ardeniz O, et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy*. 2009;64(6):862-867.
18. Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, et al. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility. *Allergy*. 2001;56(9):857-861.
19. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, et al. Diagnostic value of the ISAC(®) allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(7):775-781.
20. Trabado AR, Pereira LMF, Romero-Chala S, et al. Evaluation of Latex Subclinical Sensitization by Way of the Basophil Activation Test and Specific IgE to Latex Recombinant Allergens. *Allergology International*. 2013;62(3):385-387.
21. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2):93-100.
22. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091.
23. Lundberg M, Chen Z, Rihs HP, et al. Recombinant spiked allergen extract. *Allergy*. 2001;56(8):794-795.
24. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al. In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):610-616.
25. Brandt SL, Poulsen LK, Garvey LH. The Clinical Relevance of Natural Rubber Latex-Specific IgE in Patients Sensitized to Timothy Grass Pollen. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(4):345-354.
26. Giangrieco I, Ricciardi T, Alessandri C, et al. ENEA, a peach and apricot IgE-binding protein cross-reacting with the latex major allergen Hev b 5. *Mol Immunol*. 2019;112:347-357.
27. Nguyen K, Kohli A. Latex Allergy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

BÖLÜM 22

LATEKSLE ÇAPRAZ REAKTİF GIDA ALERJİLERİ

Tuba VURAL¹

GİRİŞ

Lateks, latince ismi *Hevea brasiliensis* olan kauçuk ağacının öz suyundan elde edilir (1). Bunun yanında lateks, laktiferöz bitkiler veya lateks sekrete eden bitkiler olarak ifade edilen bitkilerin neredeyse %10'unda bulunur (1). Bu yüzden kauçuk ağacından elde edilen lateks, alerjenik lateks proteinlerinin tek kaynağı olmayabilir (1).

Kauçuk ağacından kaynaklı yüzlerce alerjen tanımlansa da DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından resmi olarak sınırlı sayıda alerjen (Hev b 1-Hev b 15) listelenmiştir (Tablo-1) (1). Kauçuk ağacındaki bu doğal proteinler hem asemptomatik duyarlanma hem de IgE aracılı hipersensitiviteden sorumludurlar (1).

Lateks alerjisi olan kişilerin yüksek oranda başta meyveler olmak üzere gıdalara karşı duyarlandığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (1). Geçmişte

ilk vaka lateks ilişkili muz alerjisi olarak 1991'de (2) tanımlandı ve ardından 1992'de de lateks ilişkili muz ve avokado alerjisi tanımlandı (3). Ertesi yıl 1993'te de lateks ilişkili kestane hipersensitivitesi tanımlandı (4). 1994 yılında Blanco ve arkadaşları (5) 25 lateks alerjili bir grupta beklenmedik yüksek oranlarda klinik gözleme dayalı meyve hipersensitivitesi olması nedeniyle lateks-meyve sendromu terimini kullanmayı önerdiler. Ayrıca bu kişilerin %50'inde bir veya daha fazla gıdaya hipersensitivite gösterildi ve raporlanan epizotların yarısında anafilaksi görüldü.

Günümüzde lateks alerjisi olan kişilerin hemen hemen %40'ının gıda alerjenleri (başlıca muz, avokado, kivi, kestane) ile çapraz reaktiviteden kaynaklanan gıda alerjisine sahip olduğu biliniyor. Bu durumdan başlıca da Hev b 2, Hev b 6.02, Hev b 7, 8, 12 alerjenlerinin sorumlu olduğu raporlandı (6).

¹ Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, drtubavural@gmail.com



veya Hev b 8 pozitif ise; klinik önemi olmadığı için bu gruba lateks içeren ürünlerden kaçınma gerekli değildir.

Adım 4: 3. Adımda sonuç negatif gelirse; Hev b 11 (minör alerjen) için spesifik IgE bakılır, sonuç pozitif ise; klinik öneme sahip lateks alerjisi olası değildir. Fakat bu grup çapraz reaktif gıda hipersensitivitesi gösterebilir ve bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu grup için lateks içeren ürünlerden kaçınma gerekmez.

SONUÇ

Lateks-meyve sendromu, aeroalerjen olan lateks ile gıdalar arasındaki çapraz reaktiviteden kaynaklanan gıda ve lateks alerjisi durumudur. Gıda veya latekse bağlı anafilaksiyi önlemek için tüm klinisyenler hastaları kaçınmaları konusunda uyarmalıdır. Son veriler, bu sendromdan sorumlu başlıca alerjenlerin tip 1 kitinazlar olan hevein ve heveinin N-terminal domaini olan hevein benzeri domainler (HLDs) olduğunu göstermektedir. Fakat diğer lateks alerjenleri de bu sendroma neden olabilirler. Gelecek çalışmalarda lateks-meyve sendromu için tanısal testlerin ve tedavisel yaklaşımların geliştirilmesine odaklanılmalıdır. Bu bağlamda rekombinant alerjenler hem tanıda hem de spesifik immünoterapi için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8). doi:10.1016/j.waojou.2021.100569
2. MRAIHI L, CHARPIN D, PONS A, BONGRAND P, VERVOET D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(1):129-130. doi:10.1016/0091-6749(91)90224-C
3. Lavaud F, Cossart C, Reiter V, et al. Latex allergy in patient with allergy to fruit. *Lancet.* 1992;339(8791):492-493. doi:10.1016/0140-6736(92)91100-M
4. Fernández de Corres L, Moneo I, Muñoz D, et al. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann Allergy.* 1993;70(1):35-39.
5. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy.* 1994;73(4):309-314.
6. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):112-116. doi:10.1097/ACI.0000000000000611
7. Fukutomi Y. Occupational food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):243-248. doi:10.1097/ACI.0000000000000530
8. Rossi RE, Monasterolo G, Operti D, Corsi M. Evaluation of recombinant allergens Bet v 1 and Bet v 2 (profilin) by Pharmacia CAP system in patients with pollen-related allergy to birch and apple. *Allergy.* 1996;51(12):940-945.
9. Jensen-Jarolim E, Santner B, Leitner A, et al. Bell peppers (*Capsicum annuum*) express allergens (profilin, pathogenesis-related protein P23 and Bet v 1) depending on the horticultural strain. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;116(2):103-109. doi:10.1159/000023932
10. Scheurer S, Wangorsch A, Haustein D, Vieths S. Cloning of the minor allergen Api g 4 profilin from celery (*Apium graveolens*) and its cross-reactivity with birch pollen profilin Bet v 2. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(7):962-971. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00821.x
11. Fähr J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(10):1018-1023. doi:10.1111/j.1365-2222.1995.tb00405.x
12. Kleber-Janke T, Cramer R, Appenzeller U, Schlaak M, Becker WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119(4):265-274. doi:10.1159/000024203
13. Fritsch R, Ebner H, Kraft D, Ebner C. Food allergy to pumpkinseed—characterization of allergens. *Allergy.* 1997;52(3):335-337. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb01000.x
14. Rihs HP, Chen Z, Ruëff F, et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):1293-1301. doi:10.1016/s0091-6749(99)70027-8
15. Palomares O, Villalba M, Quiralte J, Polo F, Rodríguez R. 1,3-β-glucanases as candidates in latex-pollen-vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(3):345-351. doi:10.1111/J.1365-2222.2004.02186.X
16. Lee HJ, Broekaert WF, Raikhel N V, Lee H. Co- and post-translational processing of the hevein preproprotein of latex of the rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem.* 1991;266(24):15944-15948.
17. O'Riordan G, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Cloning and molecular characterization of the *Hevea brasiliensis* allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(3):455-462. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01312.x
18. Sowka S, Hsieh LS, Krebitz M, et al. Identification and cloning of prs a 1, a 32-kDa endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast *Pichia pastoris*. *J Biol Chem.* 1998;273(43):28091-28097. doi:10.1074/jbc.273.43.28091
19. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitina-



- ses as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(3 II):507-513. doi:10.1016/s0091-6749(99)70478-1
20. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, et al. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(1):127-133. doi:10.1016/s0091-6749(98)70063-6
 21. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 1):681-687. doi:10.1016/s0091-6749(99)70342-8
 22. Diaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Blanco C, Lombardero M, Carillo T, Salcedo G. What is the role of the hevein-like domain of fruit class I chitinases in their allergenic capacity? *Clin Exp Allergy.* 2002;32(3):448-454. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01306.x
 23. Sutton R, Skeritt JH, Baldo BA, Wrigley CW. The diversity of allergens involved in bakers' asthma. *Clin Allergy.* 1984;14(1):93-107. doi:10.1111/j.1365-2222.1984.tb02196.x
 24. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(1):47-53. doi:10.1007/S11882-003-0012-Y
 25. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):881-890. doi:10.1067/mai.2001.118515
 26. Delbourg MF, Guilloux L, Moneret-Vautrin DA, Ville G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 kD. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;76(4):321-326. doi:10.1016/s1081-1206(10)60032-4
 27. Steering Committee Authors, Review Panel Members. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. doi:10.1016/j.waojou.2019.100091
 28. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):93-100. doi:10.1097/ACI.0000000000000246
 29. de Sá AB, Oliveira LC, Camilo R, Pierotti FF, Solé D. Latex sensitization in patients with myelomeningocele: contribution of microarray technique. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(3):135-138. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.52
 30. Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, Hipler U-C, Elsner P. Diagnostic value of the ISAC(®) allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(7):775-781. doi:10.1007/s00420-013-0921-6
 31. Raulf-Heimsoth M, Rihs H-P, Rozynek P, et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy.* 2007;37(11):1657-1667. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02833.x
 32. Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al. Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(2):348-358. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03370.x
 33. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):11. doi:10.1186/2045-7022-3-11
 34. Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R. Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(4):112-116.
 35. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23:1-250. doi:10.1111/pai.12563
 36. Huss-Marp J, Raulf M, Jakob T. Spiking with recombinant allergens to improve allergen extracts: benefits and limitations for the use in routine diagnostics: Part 19 of the Series Molecular Allergy. *Allergo J Int.* 24:236-243. doi:10.1007/s40629-015-0072-2

BÖLÜM 23

SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA LATEKS ALERJİSİ

Eylem YILDIRIM¹

GİRİŞ

Lateks aslında kauçuk üreten bitkilerin özsuyna verilen bir isimdir. Ancak günümüzde sentetik ürünler için kullanılan bir terim olmuştur. Doğal kauçuk lateks, *Hevea brasiliensis* ağacının süt kıvamlı sıvısından elde edilir. Bu ağacın anavatanı Amazon Havzası'dır. Malezya, Tayland ve Hindistan gibi ülkelerde ise ticari amaçlı yetiştirilmektedir. Başka bir ticari kaynağı ise *Parthenium argentatum*'dan (guayule çalısı) elde edilen latekstir. Bu lateks türü, *Hevea* lateksinin alerjenleri ile çapraz reaktif proteinler içermemektedir (1). Gutta-perka ve gutta-balata, *Hevea brasiliensis* ile aynı botanik ailede bulunan sırasıyla *Paliquium gutta* ve *Mimusops globosa* ağaçlarından elde edilir ve her ikisinin de doğal kauçuk lateks ile çapraz reaksiyonu bulunmaktadır (2).

Lateksin birbirinden farklı iki işlem aşamasından geçirilmesi ile çeşitli amaçlara hizmet eden ürünler elde edilir. Lateksin %90'ının asit ortamda

sertleşmeye uğratılarak kuru lateks elde edilmesi ile araba lastikleri, ayakkabı ve mühendislikte kullanılan malzemeler üretilir. Geri kalan %10'una donmayı engellemek ve kıvam kazandırmak için birçok kimyasal madde ilave edilir. Daha sonra değişik kalıplara dökme veya batırma yöntemi ile eldiven, balon, emzik, kateter ve kondom gibi esnek malzemeler üretilir. Latekse bağlı alerjik reaksiyonların büyük bir kısmından bu ürünler sorumludur.

Arkeologlar lateks içeren ürünlerin Antik Mesoamerika'da MÖ 1600 gibi erken tarihlerde kullanıldığını göstermiştir (3). On dokuzuncu yüzyılın başlarında doğum yapan kadınlarda enfeksiyonun önlenmesi amacıyla eldiven kullanımının önerilmesi ile tıp alanında koruyucu ekipman kullanımının önemi anlaşılmıştır. Bu yüzyılın ortalarına gelindiğinde vulkanizasyon yöntemi ile lateksin daha dayanıklı ve stabilize hale getirilmesinin keşfi ile cerrahi eldivenlerde lateks kullanımı başlamıştır. Yirminci yüzyılın başlarında ise hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki cerrahlar la-

¹ Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD., dreyemyildirim@yahoo.com



KAYNAKLAR

1. Siler DJ, Cornish K, Hamilton RG. Absence of cross-reactivity of IgE antibodies from subjects allergic to *Hevea brasiliensis* latex with a new source of natural rubber latex from gualaule (*Parthenium argentatum*). *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:895-902.
2. Costa GE, Johnson JD, Hamilton RG. Cross-Reactivity studies of gutta-percha, gutta-balata, and natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Endod*. 2001;27(9):584-587. doi: 10.1097/00004770-200109000-00008.
3. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:27-32
4. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1987;36:35-185
5. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Committee of Latex Allergy; SEAIC. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-330
6. Vandenplas O, Raulf M. Occupational Latex Allergy: the Current State of Affairs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):14. doi: 10.1007/s11882-017-0682-5.
7. Liss GM, Sussman GL, Deal K, et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med*. 1997;54:335.
8. Henning MAS, Jemec GB, Ibler KS. Occupational Skin Disease in Physicians: A Review of the Literature. *Ann Work Expo Health*. 2021;65(1):11-25. doi: 10.1093/annweh/wxaa091.
9. Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, et al. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:628.
10. Brown RH, Hamilton RG, Mintz M, et al. Genetic predisposition to latex allergy: role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology*. 2005;102(3):496-502. doi: 10.1097/00000542-200503000-00004.
11. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):112-116. doi: 10.1097/ACI.0000000000000611.
12. Vandenplas O, Raulf M. Occupational Latex Allergy: The Current State of Affairs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):14. doi: 10.1007/s11882-017-0682-5.
13. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee. Allergen Nomenclature [*Hevea brasiliensis* (Para rubber tree latex)] (17.01.2022 tarihinde <http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergenname=latex&Tax-Source=&TaxOrder=&foodallerg=all&biobioname=adresinden ulaşılmıştır.>)
14. Zak HN, Kaste LM, Schwarzenberger K, et al. Health-care workers and latex allergy. *Arch Environ Health*. 2000;55(5):336-346. doi: 10.1080/00039890009604026.
15. Sussman GL, Beezhold DH. Allergy to latex rubber. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):43-46. doi: 10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00007.
16. Guillet G., Guillet, MH., Dagregorio G. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex in atopic dermatitis and the risk of later Type I allergy. *Contact Dermatitis*, 2005;53(1),46–51. doi:10.1111/j.0105-1873.2005.00634.x.
17. Burkhart C, Schloemer J, Zirwas M. Differentiation of latex allergy from irritant contact dermatitis. *Cutis*. 2015;96(6):369-372.
18. Pollart SM, Warniment C, Mori T. Latex allergy. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1413-1418.
19. Baur X, Chen Z, Liebers V. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy* 1998;28(5):537–544. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00276.x.
20. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review. *Contact Dermatitis*. 2008;58(2):67-75. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01267.x.
21. Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers. *Occup Environ Med*. 2006;63(2):121-125. doi: 10.1136/oem.2003.011460.
22. Fukutomi Y. Occupational food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):243-248. doi: 10.1097/ACI.0000000000000530.
23. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58(2):138-144. doi: 10.1539/joh.15-0275-RA.
24. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):507-13. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70478-1.
25. Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:162-170. doi: 10.1159/000375469.
26. Charous BL, Tarlo SM, Charous MA, et al. Natural rubber latex allergy in the occupational setting. *Methods*. 2002;27(1):15-21. doi: 10.1016/S1046-2023(02)00047-6.
27. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy*. 2016;71(6):840-849. doi: 10.1111/all.12872.



28. Nowakowska-Swirta E, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics. *J Occup Health*. 2019; 61:378–386.
29. Charous BL, Schuenemann PJ, Swanson MC. Passive dispersion of latex aeroallergen in a healthcare facility. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(4):285-290. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62531-8.
30. Ruëff F, Schöpf P, Putz K, et al. Effect of reduced exposure on natural rubber latex sensitization in health care workers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(5):530-537. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61760-7.
31. Power S, Gallagher J, Meaney S. Quality of life in health care workers with latex allergy. *Occup Med (Lond)*. 2010;60(1):62-5. doi: 10.1093/occmed/kqp156.
32. Madan I, Cullinan P, Ahmed SM. Occupational management of type I latex allergy. *Occup Med (Lond)*. 2013;63(6):395-404. doi: 10.1093/occmed/kqt055.
33. Cullinan P, Brown R, Field A, et al. British Society of Allergy and Clinical Immunology. Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1484-99. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01818.x.
34. Royal College of Physicians (2008). *Latex Allergy: Occupational Aspects of Management 2008*. Royal College of Physicians The Health and Work Development Unit Guideline. (14.02.2022 tarihinde <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/latex-allergy-occupational-aspects-management-2008> adresinden ulaşılmıştır.)
35. Korniewicz DM, Garzon L, Seltzer J, et al. Failure rates in nonlatex surgical gloves. *Am J Infect Control* 2004;32(5):268–73.
36. ADA Division of Science of the ADA Council on Scientific Affairs. Nitrile gloves. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(9):1256-1257. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0362.
37. Allmers H. Wearing test with two different types of latex gloves with and without the use of a skin protection cream. *Contact Dermatitis* 2001;44(1):30–3.
38. Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(2):145-150. doi: 10.5114/ada.2018.75235.
39. Sutherland MF, Suphioglu C, Rolland JM, et al. Latex allergy: towards immunotherapy for health care workers. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(5):667-73. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01388.x.
40. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(7):600-605. doi: 10.1080/09546634.2017.1303567.
41. Buyukozturk S, Gelincik A, Ozşeker F, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(4):339-42. doi: 10.1016/j.anai.2010.01.014.
42. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):360-361. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.020.

BÖLÜM 24

LATEKS ALERJİSİ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Tuba VURAL¹

GİRİŞ

IgE aracılı lateks alerjisinin yönetimi, doğal kauçığa maruz kalmanın azaltılması yoluyla primer duyarlanmanın önlenmesini, lateks alerjisi olan hasta için lateksten kaçınma ve eğitimi içerir.

Lateks alerjisi tanısı konan kişiler lateks alerjenlerinin deri, mukoza ve solunum yolu epiteli ile temas etmesinden kaçınmaya çalışmalıdırlar. Ayrıca lateks duyarlı kişiler lateks alerjenleriyle kasıtsız temas sırasında hayati tehdit eden anafilaksi yaşayabileceğinden bu kişilere kendi kendine uygulayabilecekleri epinefrin oto-enjektörü reçete edilmelidir. Adrenalin oto-enjektörüne erişimin olmadığı ortamlarda hastalara adrenalin ampulleri reçete edilmeli ve hastalara bunları nasıl uygulayacağı konusunda sürekli eğitim verilmelidir (1).

Hastalar genellikle lateks alerjenlerinin hava yoluyla bulaşabileceğini ve solunacağını farketmezler. Oysa bazı kauçuk ürünleri yağlı kaygan toz içeren yapıya sahiptirler ve alerjik lateks proteinlerini havaya ve havadaki toza taşıyabilirler, bu taşı-

nan lateks alerjenleri de deri, mukoza ve solunum yolu epiteliyle temas ederek alerjik reaksiyonlara neden olur (1).

EĞİTİM

Çok sayıda makale ve web sitesi, doğal kauçuk içeren 40.000'den fazla ürün olduğunu belirtmektedir. Bugün çok daha fazla ürünün doğal kauçuk içermesi muhtemeldir. Bu nedenle bir hasta için tüm potansiyel ürünleri yazmak mümkün değildir. Bunun yerine hangi ürünün yüksek riskli ürün olabileceği konusunda rehberlik sağlamak daha mantıklıdır (1). Tıbbi cihazların çoğunun artık doğal kauçuk içermesi durumunda bir uyarı ile etiketlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte maa- lesef tüm ülkelerde böyle bir kural yoktur ve çoğu üründe bu tür etiketlenmenin bulunması zorunlu değildir.

Düşük ısıda vulkanizasyon adındaki kimyasal işlem sonucu doğal kauçuğun poliizopren ile çapraz bağlanması gerçekleşir. Bu işlem sonucu olu-

¹ Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, drtubavural@gmail.com



veriler eksiktir. Bu durum kurumların ekonomik sıkıntılarının yanı sıra pudrasız, düşük proteinli eldivenlere veya sentetik eldivenlere geçiş gibi temel önlemlerin eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Ayrıca tüm hastaların epinefrin oto-enjektörüne erişim şansı yoktur, bu nedenle yanlarında adrenalin ampulleri taşımaları ve doğru kullanımı konusunda eğitim almaları gerekir.

SCIT veya SLIT yapılan çalışmalarda olumlu sonuçların azlığı nedeniyle yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle lateks tedavisinde SLIT ve SCIT, şüpheli bir rol oynamaya devam eder.

Omalizumab dışında Th2 inflamatuvar yolak üzerinde etkili olan dupilumab, tezepelumab gibi yeni biyolojik ajanlar da gelecekte lateks tedavisinde potansiyel bir role sahip olabilir.

Son olarak ekonomik ve ekolojik sürdürülebilir lateks harici alternatifler bulmak için de daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8). doi:10.1016/j.waojou.2021.100569
2. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):318-323. doi:10.1067/mai.2002.126461
3. Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, Petsonk EL. Prevention of IgE Sensitization to Latex in Health Care Workers After Reduction of Antigen Exposures. *J Occup Environ Med.* 2011;53(8):934-940. doi:10.1097/JOM.0b013e-31822589dc
4. management of latex-allergic ASCIA guidelines. Published online January 25, 2021.
5. Kelly K.J. latex allergy. in: leung, editor. *Pediatric allergy* 3rd edition. Published online 2016:505-513.
6. Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R. Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(4):112-116.
7. Korniewicz DM, Chookaew N, El-Masri M, Mudd K, Bollinger ME. Conversion to low-protein, powder-free surgical gloves: is it worth the cost? *AAOHN J.* 2005;53(9):388-393.
8. Liberatore K, Kelly KJ. Latex Allergy Risks Live On. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6(6):1877-1878. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.007
9. Latex in Spain:situation overview. Spanish Latex Allergy Association.
10. Arnold NR, Bröder A, Bayen UJ. Empirical validation of the diffusion model for recognition memory and a comparison of parameter-estimation methods. *Psychol Res.* 2015;79(5):882-898. doi:10.1007/s00426-014-0608-y
11. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):585-590. doi:10.1067/mai.2000.109173
12. Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):985-994. doi:10.1067/mai.2003.1390
13. Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, et al. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(4):369-376. doi:10.1159/000095463
14. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol.* 2007;156(4):674-681. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07738.x
15. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1515-1522. doi:10.1185/030079906X115711
16. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials.* 2011;12:191. doi:10.1186/1745-6215-12-191
17. Cisteró Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):17-25.
18. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5):367-372. doi:10.1016/j.anai.2012.03.005
19. Smith DM, Freeman TM. Sublingual Immunotherapy for Other Indications: Venom Large Local, Latex, Atopic Dermatitis, and Food. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(1):41-57. doi:10.1016/j.iac.2019.09.011
20. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):600-605. doi:10.1080/09546634.2017.1303567
21. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):360-361. doi:10.1016/j.jaci.2003.11.020

BÖLÜM 25

İLAÇ ALERJİSİNDE İN VİTRO TANI TESTLERİ

Öznur DOĞAR¹

GİRİŞ

Son zamanlarda ilaç kullanıma bağlı alerjik hastalıkların sayısı giderek artmasıyla, tanısında iyi bir anamnez ve fizik muayene sonrası kullanılan testlerin (İN vitro ve in vivo testler) önemi daha da artmaktadır. Ayrıca anamnezinde ilaç alerjisi ile uyumlu olan veya ilaç alerjisi ekarte edilemeyen hastalarda kontraendikasyon yoksa kesin tanı için tanısal testler muhakkak yapılmalıdır. İlaç alerji tanısında altın standart ilaç provokasyon testleri olsa da bazı klinik durumlarda provokasyon testlerinin ve diğer in vivo tanısal testlerin kullanımı mümkün değildir. Örneğin gebe hastalarda provokasyon testleri yapılamamakta veya immünsupresif tedavi alan hastalarda da deri testinde yanlış sonuç çıkabilmektedir. Böyle yüksek riskli hastalarda ve durumlarda in vitro tanı testlerinin yapılması önem arz etmektedir (1, 2).

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan in vitro testler, in vivo testlere göre hastalar için daha

güvenilir test olmasına rağmen, ilaç alerjisi tanısında kısıtlı bir yer almakta olup, daha çok araştırma amaçlı kullanılmakta ve bazı ilaçlar ile bazı testlerin önerildiği durumlarda kullanılmaktadır. İn vitro testler alerjik reaksiyon mekanizmasına ve altta yatan immün mekanizmaya göre tercih edilir. Bunlar; Ig E aracılı reaksiyonlar için spesifik IgE testi, Bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjenle indüklenen mediatörlerin ölçümü, T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için lenfosit transformasyon testi, ELISpot, HLA analizi ve akım sitometri ile T hücre aktivasyon belirteçleri ve sitokinlerin ölçümünü gösteren testlerdir (3).

SPESİFİK IGE TESTİ

Spesifik Ig E testi erken tip ilaç alerjilerin tanısında en sık tercih edilen in vitro tanı testlerindendir. Spesifik IgE radioallergosorbent test (RAST), flo-roimmüno test (ImmunoCAP™) ve enzim bağımlı immünosorbent test (ELISA) gibi farklı yöntemler-

¹ Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD., dr-oznr@hotmail.com



ile tanılar desteklenmelidir. Bu invitro testlerin negatifliği kesin ekartasyonu sağlamazken, pozitifliği ilaç alerji tanısı doğrulamaktadır. Bunun yanında ilaç alerjilerinde sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan invitro testlerin varlığı da, daha riskli olan ilaç provokasyon testlerine ihtiyacı da azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- Çamyar A. (2022). İlaç alerjisi tanısında kullanılan in vitro yöntemler. Bayrak Değirmenci P (Ed.), İlaç Alerjileri. (1.Baskı, s. 10-12). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Erkoçoğlu M., Mısırlıoğlu E. D. , Kocabaş C. N. İlaç Alerjisine Tanısal Yaklaşım. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2015; 9(1): 66-70.
- Gökmen NM. (2019). İlaç Alerjilerine Yaklaşımında Genel Prensipler, İn Vitro Tanı. Dursun Berna A, Çelik GE (Ed.), İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. (s.50-58). Ankara: Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği.
- Baldo BA. (2013). pham nH. Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure, Activity, Relationships. (p. 129-181). Springer. ISBN: 978-1-4614-7260-5.
- Roland Solensky R, Phillips EJ. Drug Allergy. (2019). In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier IB, Broide DH, Hershey GK, et al., (Eds.), Middleton's Allergy: principles and practice (9th ed. p. 1261-1282) Elsevier.
- Nolte H, Kowal K, Dubuske L. Overview of in vitro allergy tests. www.uptodate.com.
- Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy 2001;56:862-70.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183-93.
- Quintero-Campos P, Juárez MJ, Morais S, et al. Multiparametric Highly Sensitive Chemiluminescence Immunoassay for Quantification of β -Lactam-Specific Immunoglobulin E. *Anal Chem*.2020;92(21):14608-14615. doi:10.1021/acs.analchem.0c03020
- Ariza A, Mayorga C, Bogas G, et al. Advances and novel developments in drug hypersensitivity diagnosis. *Allergy*. 2020;75(12):3112-3123. doi:10.1111/all.14603
- Decuyper II, Ebo DG, Uytendaele AP, et al. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials?. *Clin Chim Acta*. 2016;460:184-189. doi:10.1016/j.cca.2016.06.043
- Johansson SG, Adéodoyin J, van Hage M, et al. False-positive penicillin immunoassay: an unnoticed common problem. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (1): 235-237.
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: Current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-39.
- Nishibori M, Cham B, McNicol A, et al. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1775-1782. doi:10.1172/JCI116388
- Sturm EM, Kranzelbinder B, Heinemann A, et al. CD-203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(5):308-318. doi:10.1002/cyto.b.20526
- Song WJ, Chang YS. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(4):266-280. doi:10.5415/apallergy.2013.3.4.266
- Arribas F, Falkencrone S, Sola J, et al. Basophil Histamine Release Induced by Amoxicilloyl-poly-L-lysine Compared With Amoxicillin in Patients With IgE-Mediated Allergic Reactions to Amoxicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(6):356-362. doi:10.18176/jiaci.0180
- De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnosis of immediate-type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):91-109.
- Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398-408.
- Roujeau JC, Albengres E, Moritz S, et al. Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1985;78(1):22-24. doi:10.1159/000233856
- Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, et al. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(9):1027-1037. doi:10.1111/cea.12145
- Karami Z, Mesdaghi M, Karimzadeh P, et al. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(3):158-162. doi:10.1159/000448284
- Johnston C, Russell AS, Aaron S. The effect of in vivo and in vitro methotrexate on lymphocyte proliferation as measured by the uptake of tritiated thymidine and tritiated guanosine. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6(4):391-393.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-1160. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x



25. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1393-1403. doi:10.1067/mai.2003.1507
26. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol.* 2003;63(3):732-741. doi:10.1124/mol.63.3.732
27. Ayaz F, Arikoglu T, Demirhan A, et al. A novel whole blood based method for lymphocyte transformation test in drug allergies. *J Immunol Methods.* 2020;479:112745.
28. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, et al. In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy.* 2010;65(3):376-384. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02180.x
29. Polak ME, Belgi G, McGuire C, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):539-549. doi:10.1111/bjd.12109
30. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-579. doi:10.1056/NEJMoa0706135
31. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, et al. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy.* 2008;63(2):181-188.
32. Ebo DG, Leysen J, Mayorga C, et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy.* 2011;66(10):1275-1286. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x

BÖLÜM 26

İLAÇ ALERJİLERİNDE İNVİVO TANI TESTLERİ

Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU¹

GİRİŞ

İlaç alerjileri ilaca özgü antikorlar ve/veya T hücre aracılığıyla gelişen immün sistem reaksiyonlarıdır. İlaç alerjisi nedeniyle değerlendirilen hastada temel amaç reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığını ayırt etmek ve ilaç alerjisi tespit edilirse ihtiyaç halinde kullanılabilecek güvenli ilacı belirlemektir. Tedavi yaklaşımları farklı olduğu için reaksiyonların meydana geliş mekanizmasını belirleyebilmek önemlidir.

Öykü ile tanı konulmuş şüpheli ilaç alerjilerinin çoğunda objektif tanı testleri ile ilaç alerjisi doğrulanamamaktadır (1, 2). Objektif tanı testlerinin yapılmaması yanlış tanıya neden olmakta ve daha pahalı alternatif ilaçların kullanılmasına yol açmaktadır. Tanıda ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte in vitro testler, in vivo testler olan deri testleri ve ilaç provokasyon testleri kullanılır. Bu bölümde in vivo deri testleri ele alınacaktır. İlaç provokasyon testleri ise bu kitabın başka bir bölümünde ele alınmıştır.

DERİ TESTLERİ

Deri testleri, şüpheli alerjene karşı ciltte bulunan spesifik immünglobulin E (IgE) veya T hücre sensitivitesini saptama esasına dayanır. Bu deri prick testi (DPT), intradermal deri testi (İDT), yama testi ve foto-yama testi kullanılır. Yapılacak teste ve öykü ve fizik muayeneden elde edilen bilgiler ışığında, altta yatan immün mekanizmaya göre karar verilir.

Testlerin uygulanması, değerlendirilmesi, teste kullanılacak ilaç konantrasyonları konusunda EAACI (European Academy of Allergy, Asthma and Immunology), ENDA (European Network of Drug Allergy), ESCD (European Society of Contact Dermatitis) gibi kılavuzlar yayınlamıştır (2-4). Şüpheli ilaçla iritan olmayan maksimum konsantrasyonda antijenle yapılan deri testinde pozitif sonuç elde edilmesi durumunda ilaç alerjisi doğrulanır. İritan olmayan ilaç konsantrasyonu ideal olarak sağlıklı kontrollerde oluşturulmalıdır. Antibiyotikler, kemoterapötikler, kortikosteroidler, lokal anestezik-

¹ Doç. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, ssashuseyinoglu@yahoo.com



İlaç alerjisinden sorumlu ajan araştırılırken reaksiyondan önceki son 10 gün içinde tüm ilaçlar değerlendirilmelidir. DRESS, TEN/SJS tablosu varsa son iki ay içinde ve reaksiyon başladıktan sonraki 1 hafta içinde kullanılan ilaçlarla test yapılmalıdır.

İlaç alerjisi değerlendirilirken ilaç preparatında kullanılan yardımcı maddelere karşı alerjik reaksiyon gelişmiş olabileceği de akılda tutulmalıdır.

IgE aracılı ilaç reaksiyonlarında zamanla IgE düzeyleri azaldığı için deri testi duyarlılığı da zamanla azalmaktadır. Örneğin Ig E aracılı penisilin alerjisinde 10 yıl içinde %80 tolerans geliştiği gösterilmiştir(18). Deri testi sonucu de-novo sensitizasyona neden olabileceği için tarama amaçlı kullanılmamalıdır (17). İlaçla tekrar karşılaşma duyarlılık artışına yol açarak reaksiyona neden olabilir. Bu nedenle hastanın ilaç alerjisi hikayesi eskiyse ve kuvvetle alerjik reaksiyon düşündürüyorsa testler negatif çıksa bile tekrarlanması planlanabilir. T hücre aracılı reaksiyonlarda zamanla duyarlılığın azalması beklenmediği için test tekrara ihtiyaç duyulmaz(19).

SONUÇ

Sonuç olarak, alerjik ilaç reaksiyonları yanlış etiketleme ve yasaklar yapılmadan önce standart bir tanı çalışması ile değerlendirilmelidir. Deri testleri tanısız algoritmanın önemli bir parçasıdır.

KAYNAKLAR

1. Celik GE, Karakaya G, Ozturk AB, et al. Drug allergy in tertiary care in Turkey: results of a national survey. The ADAPT study: adult drug allergy perception in Turkey. *Allergologia et Immunopathologia*. 2014;42(6):573-579.
2. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712.
3. Sekhon S, Nedorost ST. Patch testing for adverse drug reactions. *Cutis*. 2017;99(1):49-54.
4. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-161.
5. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, et al. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(1):84-89.
6. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(3):600-609.
7. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19(2):11.
8. Wilkerson RG. Drug Hypersensitivity Reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):39-55.
9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(12):1001-1006.
10. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2014;14(11):476.
11. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(1):109-128.
12. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
13. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, et al. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2015;37(4):583-591.
14. Muraro A, Lemanske RF, Jr., Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006-1021.
15. Jakubovic BD, Vecillas LDL, Jimenez-Rodriguez TW, et al. Drug hypersensitivity in the fast lane. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;124(6):566-572.
16. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, et al. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3 Suppl):S1-39.
17. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
18. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199.
19. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, et al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(7):2105-2114.

BÖLÜM 27

ÜRTİKER, ANJİOÖDEM, SERUM HASTALIĞI BENZERİ BULGULAR

Özge KANGALLI BOYACIOĞLU¹

ANJİOÖDEM

Anjiyoödem, vasküler bütünlüğün kaybı nedeniyle sıvının interstisyuma ekstrasvazyonundan kaynaklanan, cilt veya mukozal dokularda oluşan, kendi kendini sınırlayan, lokalize şişliktir (1). Anjiyoödem izole olarak, ürtiker ile birlikte veya anafilaksinin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir.

Patogenez

Anjiyoödem, sıvının dokulara hareket etmesine izin veren vasküler bütünlük kaybından kaynaklanır. İnflamatuar mediatörlere maruz kalınması, kapiller ve venüllerin genişlemesine ve geçirgenliğinin artmasına neden olur. Ödem genellikle, intrakapiller basınçta bir artış veya plazma onkotik basıncında bir azalma (yani, şiddetli hipoalbümineminin herhangi bir nedeni) gibi Starling kuvvetlerindeki bir değişiklikten kaynaklanır. Ödem, vücudun yerçekimine bağımlı kısımlarını etkiler ve bu bölgelerde sıvı simetrik olarak toplanır. (2)

Nedenleri

Anjiyoödem bilinen nedenleri, altta yatan mekanizmaya bağlı olarak üç gruba ayrılabilir

1. Vasküler geçirgenliği arttıran mast hücrelerinden türetilen mediatörlerin salınımından kaynaklanan anjiyoödem olduğu mast hücreleri aracılığıyla etiyolojiler. Mast hücreleri aracılığıyla anjiyoödem çoğu durumda ürtiker ve/veya kaşıntı ile ilişkilidir.
2. Anjiyoödem bradikinin oluşumundan kaynaklandığı bradikinin aracılığıyla etiyolojiler, artmış vasküler geçirgenliğe yol açar. Bu anjiyoödem formları ürtiker ve/veya kaşıntı ile ilişkili **değildir** ve diğer anjiyoödem türlerinden farklı şekilde teşhis edilir ve tedavi edilir
3. Mekanizması bilinmeyen etiyolojiler

Direkt mast hücre salınımı — Mast hücreleri, opiatlar ve radyokontrast madde gibi belirli ilaçlar ve farmasötikler tarafından proinflamatuar mediatörlerini serbest bırakmak için spesifik olmayan

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, ozgekangalli@gmail.com



birkaç günden fazla sürer, ancak bazı hastalarda haftalar boyunca tekrarlayabilir. İlaçlara bağlı çeşitli deri bulguları görülebilmektedir. Alerji hekimleri tarafından değerlendirilmesi gereken hastalara mümkünse alternatif ilaçlar önerilmeli, alternatif ilaç bulunamıyorsa desensitizasyon açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001;24(8):599-606. doi:10.2165/00002018-200124080-00004
- Guyton AC. Bölüm 16. İçinde: Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabı, 8. baskı, Saunders, Philadelphia 1991. Taylor AE. Kapiler sıvı filtrasyonu. Starling kuvvetleri ve lenf akışı. *Circ Res* 1981; 49:557.
- Gandhi J, Jones R, Teubner D, Gabb G. Multicentre audit of ACE-inhibitor associated angioedema (MAAAA). *Aust Fam Physician.* 2015;44(8):579-583.
- Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med.* 1997;23(7):793-796. doi:10.1007/s001340050413
- Arkachaisri T. Serum sickness and hepatitis B vaccine including review of the literature. *J Med Assoc Thai.* 2002;85 Suppl 2:S607-S612.
- Apisarnthanarak A, Uyeki TM, Miller ER, Mundy LM. Serum sickness-like reaction associated with inactivated influenza vaccination among Thai health care personnel: risk factors and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):e18-e22. doi:10.1086/599615
- Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):805-811.
- Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):477-vii. doi:10.1016/j.iac.2004.03.011
- Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet.* 2000;356(9241):1587-1591. doi:10.1016/S0140-6736(00)03137-8
- Clark BM, Kotti GH, Shah AD, Conger NG. Severe serum sickness reaction to oral and intramuscular penicillin. *Pharmacotherapy.* 2006;26(5):705-708. doi:10.1592/phco.26.5.705
- Rana JS, Sheikh J. Serum sickness-like reactions after placement of sirolimus-eluting stents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(2):201-202. doi:10.1016/S1081-1206(10)60699-0
- Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):805-811
- King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(9):677-681. doi:10.1046/j.1440-1754.2003.00267.x,
- Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL, Manson JE, Platt R. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol.* 1990;132(2):336-342. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115663
- Yorulmaz A, Akin F, Sert A, Ağır MA, Yılmaz R, Arslan Ş. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1389-1394. doi:10.1007/s10067-017-3777-4
- Zhang Z, Xiang Y, Wang B, et al. Intestinal mucosal permeability of children with cefaclor-associated serum sickness-like reactions. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):537-543. doi:10.1007/s00431-012-1926-y
- Zhang Z, Xiang Y, Wang B, et al. Intestinal mucosal permeability of children with cefaclor-associated serum sickness-like reactions. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):537-543. doi:10.1007/s00431-012-1926-y
- Tatum AJ, Ditto AM, Patterson R. Severe serum sickness-like reaction to oral penicillin drugs: three case reports. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(3):330-334. doi:10.1016/S1081-1206(10)63308-X
- Rana JS, Sheikh J. Serum sickness-like reactions after placement of sirolimus-eluting stents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(2):201-202. doi:10.1016/S1081-1206(10)60699-0
- Kırmaz C. Akut ürtiker. Çildağ S, editör. İmmünolojik ve Alerjik Deri Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.7-13.
- Beltrani VS. Urticaria and angioedema. *Dermatol Clin.* 1996;14(1):171-198. doi:10.1016/s0733-8635(05)70338-7
- Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;76(6):484-499. doi:10.1016/S1081-1206(10)63267-X
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 2002;346(3):175-179. doi:10.1056/NEJMcp011186
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M: Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:16-32.
- Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al: Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:285-90

BÖLÜM 28

VEZİKÜLOBÜLLÖZ REAKSİYONLAR

Özge KANGALLI BOYACIOĞLU¹

STEVENS JHONSON SENDROMU (SJS), TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZİS (TEN), AGEP

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), yaygın olarak ilaçlarla tetiklenen, yoğun nekroz ve epidermisin ayrılması ile karakterize edilen şiddetli mukokutanöz reaksiyonlardır (1). SJS ve TEN yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hastalıklardır. Çoğunlukla ilaçlar, nadiren enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. İmmün sistem aracılı mukokutanöz exfoliyatif lezyonlar ve multiorgan tutulum ile seyreder(2). Mukoza zarları, hastaların yüzde 90'ından fazlasında, genellikle iki veya daha fazla farklı bölgede (oküler, oral ve genital) etkilenir.

Epidemiyoloji

Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve SJS/TEN için insidans

tahminleri yılda milyon kişi başına iki ila yedi vaka arasında değişmektedir (3). SJS/TEN her yaşta-ki hastada ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1:2'dir(4). SJS/TEN'li hastalar arasındaki genel ölüm oranı yaklaşık yüzde 30'dur ve SJS için yaklaşık yüzde 10'dan TEN için yüzde 50'ye kadar değişmektedir. Ölüm, hastalık başlangıcından bir yıl sonrasına kadar artmaya devam eder.

Etiyoloji

İlaçlar, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda Stevens-Johnson sendromu /toksik epidermal nekrolizin (SJS/TEN) önde gelen tetikleyicisidir. SJS/TEN riski tedavinin ilk sekiz haftasıyla sınırlı gibi görünmektedir. Daha uzun süre kullanılan ilaçların SJS/TEN nedeni olması olası değildir. Reaksiyon başlangıcından önceki tipik maruz kalma süresi, ilacın ilk sürekli kullanımından sonraki dört gün ila dört haftadır(5,6). Çocuklarda, SJS/

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, ozgekangalli@gmail.com



bir ila iki hafta sonra kendiliğinden düzelir.

Histopatoloji

AGEP'nin histolojik özelliği süngerimsi bir subkorneal ve/veya intraepidermal püstüllerdir. Diğer özellikler arasında papiller dermiste belirgin bir ödem, tek keratinositlerin nekrozu ve perivasküler vurgulu nötrofillerin yüzeysel, interstisyel ve orta dermal inflamatuvar infiltratı yer alır. Eozinofiller genellikle püstüllerde veya dermiste görülür. (35,36)

AGEP tipik olarak, düzinelerce ila yüzlerce foliküler olmayan, steril, toplu iğne başı büyüklüğünde püstüllerin, fleksural vurgulu ödematöz eritem zemininde hızlı gelişimi ile kendini gösterir. Erüpsiyon genellikle rahatsız edici ilacın uygulanmasından birkaç saat ila birkaç gün sonra ortaya çıkar. Erüpsiyon genellikle yüzde veya intertriginöz alanlarda başlar ve hızla gövdeye ve uzuvlara yayılır ve yaygın veya yamalı bir dağılım gösterir. Püstüler döküntüye bazen yüzde ödem ve purpura (özellikle bacaklarda), atipik hedef lezyonlar, kabarcıklar veya veziküller gibi spesifik olmayan lezyonlar eşlik eder. Şiddetli AGEP vakaları, yüzeysel erozyonlar ve Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekrolize (SJS/TEN) benzer bir klinik tablo ile sonuçlanan atipik hedef lezyonlar ve birleşen püstüllerle ortaya çıkabilir. Mukoza zarlarının tutulumu olağandışıdır ve mevcut olduğunda, dudakların erozyonları ile sınırlıdır. Akut faz sırasında, 38°C'nin üzerinde ateş, nötrofil sayısı >7000/microL olan lökositoz ve hafif eozinofili sıklıkla mevcuttur. AGEP'de organ tutulumu yaygın değildir

AGEP tanısı için klinik ve laboratuvar kriterleri aşağıdaki gibidir:

- İlaç tedavisine başladıktan birkaç saat veya gün sonra ateşli ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) püstüler erüpsiyonun hızlı gelişimi
- Arka planda ödematöz eritem üzerinde düzinelerce ila yüzlerce toplu iğne başı büyüklüğünde, foliküler olmayan püstüllerin klinik bulgusu

Belirgin nötrofili (>7000/microL) ile lökositoz

- Bakteriler için püstüler yayma ve kültür negatif

- İlacın kesilmesinden sonra döküntülerin hızlı çözülmesi

AGEP tanısını destekleyen histolojik özellikler şunları içerir

Kornea içi veya subkorneal süngerimsi püstüller

- Püstüllerde veya dermiste eozinofiller
- nekrotik keratinositler
- Nötrofiller açısından zengin yüzeysel, interstisyel ve orta dermal infiltrat
- Kıvrımlı, genişlemiş kan damarlarının olmaması

Yama testi — Bir veya birden fazla şüpheli ilaçla yama testi, AGEP'nin nedenini belirlemede faydalı olabilir. (37,38) Yama testi genellikle hastalığın çözülmesinden dört ila altı hafta sonra yapılır. Pozitif bir test, şüpheli bir ilacın AGEP'nin nedeni olduğunu doğrulayabilir. Bununla birlikte, olumsuz bir sonuç, belirli bir ilacın nedensel ajan olduğunu dışlamaz. Pozitif yama testi reaksiyonları, test edilen ilaçlara ve spesifik şiddetli ilaç reaksiyonu tipine bağlı olarak vakaların yüzde 18 ila 58'inde meydana gelebilir (39,40)

Prognoz

AGEP, iyi prognoza sahip, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İlacın geri bırakılması, destekleyici bakımı ve kaşıntı ve cilt iltihabının semptomatik tedavisini içerir. Neden olan ajana yeniden maruz kalma, başka bir AGEP epizodunu indükleyebileceğinden, hastalara sorun yaratan ilaçtan kaçınmaları konusunda tavsiyelerde bulunulmalı ve kendilerine soruna neden olan ilacın jenerik ve marka adlarının yazılı bir listesi verilmelidir

KAYNAKLAR

1. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. J Invest Dermatol 2017; 137:1004.
2. Bilgir F. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz. Çildağ S, editör. İmmünolojik ve Alerjik Deri Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. P.57-62.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Almanya'da eritema eksudativum multiforme majus, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizin epidemiyolojisi



- (1990-1992): popülasyona dayalı bir kayıt sisteminin yapısı ve sonuçları. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:769
4. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Stevens-Johnson sendromlu ve toksik epidermal nekrolizli bir hasta kohortunun kapsamlı sağkalım analizi. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1197.
 5. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:60.
 6. Mockenhaupt M, Dunant A, Paulmann M, et al. Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis in Europe: Analysis of 10 Years regiscar-Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(Suppl 3):3.
 7. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e297.
 8. www.fda.gov/Safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm363519.htm (Accessed on August 05, 2013).
 9. Correia O, Delgado L, Ramos JP, et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129:466.
 10. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1209.
 11. Wei CY, Chung WH, Huang HW, et al. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1562.
 12. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Eritema eksudativum multiforme majör, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizli hastaların histopatolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Br J Dermatol* 1996; 135:6.
 13. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272.
 14. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:201.
 15. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:173.e1.
 16. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS (Eds), mcgraw-Hill Medical, 2012Vol 1, p.439.
 17. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1039.
 18. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419-456. doi:10.1016/S1081-1206(10)61112-X
 19. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998;91(2):283-287. doi:10.1016/s0029-7844(97)00596-6
 20. Hart R, Minto C, Creighton S. Vaginal adhesions caused by Stevens-Johnson syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002;15(3):151-152. doi:10.1016/s1083-3188(02)00146-8
 21. Wilson EE, Malinak LR. Vulvovaginal sequelae of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Obstet Gynecol.* 1988;71(3 Pt 2):478-480.
 22. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1039-1058. doi:10.1016/0190-9622(90)70333-d
 23. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol.* 1984;120(6):721-726. doi:10.1001/archderm.120.6.721
 24. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-153. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
 25. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-1165. doi:10.1001/archderm.123.9.1160
 26. Jordan MH, Lewis MS, Jeng JG, Rees JM. Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: another market or another threat?. *J Burn Care Rehabil.* 1991;12(6):579-581. doi:10.1097/00004630-199111000-00015
 27. Struck MF, Illert T, Schmidt T, Reichelt B, Steen M. Secondary abdominal compartment syndrome in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2012;38(4):562-567. doi:10.1016/j.burns.2011.10.004
 28. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42(1):118-128. doi:10.1097/CCM.0b013e31829eb94f
 29. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-204. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.002
 30. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006;55(1):27-33. doi:10.2332/allergolint.55.27
 31. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death?. *Arch Dermatol.* 2000;136(3):323-



327. doi:10.1001/archderm.136.3.323
32. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):425-433. doi:10.1684/ejd.2010.0932
33. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-119. doi:10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x
34. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333-1338
35. Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology*. 1993;22(6):569-573. doi:10.1111/j.1365-2559.1993.tb00178.x,
36. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1245-1252. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09967.x
37. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1181-1183. doi:10.1001/archderm.139.9.1181, 38.Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):291-296. doi:10.1097/ACI.0b013e32833aa54d
39. Pinho A, Coutinho I, Gameiro A, Gouveia M, Gonçalves M. Patch testing - a valuable tool for investigating non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):280-287. doi:10.1111/jdv.13796,
40. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-562. doi:10.1111/bjd.12125

BÖLÜM 29

MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜLER, FİKS İLAÇ ERÜPSİYONLARI VE DRESS

Türkan Zeynep FENDOĞLU¹

MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜLER

En sık görülen ilaç döküntüsüdür (1, 2). Tüm döküntülerin %95' ini oluşturur. İlaça maruz kalan bireylerin yaklaşık %1-5'inde görülür. Tip IVb/c gecikmiş tip immünolojik mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir (3).

Risk Faktörleri

En sık antibiyotikler (aminopenisilinler, sülfonamidler, klindamisin) ve spesifik antikonvülzanlar (karbamazepin) maruziyeti ile görülür (4).

Patogenez

Patofizyolojisinde eozinofilik inflamasyon ve CD4/CD8 ilişkili keratinosit ölümü rol oynar. IL-4, IL-5 ve IL-13 eozinofilik inflamasyona neden olur. Sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin, granzim B ve FasL immün yanıtta rol alır (4).

Histopatoloji

Histolojide dermoepidermal bağlantı bölgesi boyunca dağınık, diskeratotik keratinositlerle birlikte inflamatuvar infiltrat, papiller ödem ve vasküler değişiklikler görülür. Perivasküler ve interstisyel lenfosit, nötrofil ve eozinofil infiltratı bulunur. Histopatolojik paternler ilaca bağlı ekzanem klinik şüphesini desteklese de, viral ekzanemde görülen histolojik değişikliklerden güvenilir bir şekilde ayırt edilemezler (4).

Klinik

Lezyonlar sıklıkla ilaç alımından 4-12 gün sonra oluşur (2). Daha önce duyarlanmış hastada birkaç saat içinde görülüp 1-2 gün içinde oluşabilir. Bazen de ilaç alımı durdurulduktan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Primer lezyon eritematöz makül ve infiltre papüldür. Döküntü genellikle gövdede

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Erişkin Allerji ve İmmünoloji Kliniği, zeynepisikdogan@gmail.com



gan yetmezliği varlığı, enfeksiyon, ileri yaş ve pansitopeni prognozu kötüleştiren belirteçler olarak sayılmaktadır. Bunun dışında taşikardi, takipne, gastrointestinal kanama varlığı, lökositoz, koagülopati, sistemik inflamasyonun da hastane yatışını uzatan faktörler olduğu bildirilmiştir (4).

İnsan herpes virüsü-6 (HHV-6) ve sitomegalovirüsün (CMV) reaktivasyonu, ciddi DRESS ve kötü prognoz ilişkili olabilir (15).

DRESS sendromu olgularının bazılarında düzelme belirtileri sonrasında rekürrens görülebilmektedir. Bundan dolayı takip ve gözlem süresi diğer ağır kutanöz ilaç reaksiyonları hastalarından daha uzun tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda, %2.1' den %11.1' e kadar değişen oranlarda mortalite sıklıkları bildirilmiştir (4).

Çocukluk döneminde renal yetmezlik, malignite, sepsisemi, bakteriyel enfeksiyonlar ve epilepsi varlığının mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (4).

Dikkat edilmesi gereken bir durum da sorumlu ilacın sakınması gereken kişinin sadece hastanın kendisi olmadığı, genetik etkenlerin klinik durumdaki rolü nedeniyle, hastanın aile bireylerinin de bilgilendirilmesi gerekliliğidir (4).

SONUÇ

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları günlük pratiğimizde önemli bir konu olarak yer almaktadır. Bu nedenle hekimlerin ilaçlardan kaynaklanan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanıması ve uygun yaklaşım göstermesi klinik açıdan önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EA-ACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
2. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, et al. Middleton's allergy E-Book: principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2020.
3. Stern RS. Exanthematous drug eruptions. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2492-2501.
4. Mısırlıoğlu ED, Damadoğlu, E., Cavkaytar, Ö. Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020. Mısırlıoğlu ED, Damadoğlu, E., Cavkaytar, Ö., editor. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık; 2020.
5. Nguyen E, Gabel CK, Yu J. Pediatric drug eruptions. *Clinics in Dermatology*. 2020;38(6):629-640.
6. Çelik GE, Dursun, A. B. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. Çelik GE, Dursun, A. B., editor. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık; 2019.
7. Inamadar A, Palit A, Athanikar S, et al. Multiple fixed drug eruptions due to cetirizine. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(5):1025-1026.
8. Wang C-W, Hung S-I. Immunology of cutaneous adverse drug reactions. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions*: Springer; 2019. p. 23-37.
9. BABUNA G, Özkaya E. Fixed Drug Eruption in Children: a 24-Year, Single-center, Retrospective Cohort Study from Turkey. *Çocuk Dergisi*. 2021;21(2):142-148.
10. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology International*. 2006;55(1):1-8.
11. Kardaun SH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions*: Springer; 2019. p. 87-104.
12. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International*. 2019;68(3):301-308.
13. Kim D-H, Koh Y-I. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2014;6(3):216-221.
14. Kardaun S, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology*. 2007;156(3):609-611.
15. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(3):670-678. e672.
16. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *The British Journal of Dermatology*. 1998;139(1):49-58.
17. Valeyrie-Allanore L, Mockenhaupt M, Sekula P, et al. Mechanisms that limit proliferative potential of drug-specific



- LTT in drug-induced severe cutaneous adverse reaction patients. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4(3):1-1.
18. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. Invitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(4):461-470.
 19. Afiouni R, Zeinaty P, Kechichian E, et al. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(1):125-131.
 20. Morita C, Yanase T, Shiohara T, et al. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome. *Case Reports*. 2018;2018:bcr-2018-225528.

BÖLÜM 30

İLAÇ PROVOKASYON TESTLERİ

Papatya BAYRAK DEĞİRMENCİ¹

TANIM

İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında öncelikle ayrıntılı bir anamnez, deri testleri, invitro testler ve ilaç provokasyon testleri (IPT) kullanılmaktadır. IPT; immünolojik veya immünolojik olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanı koymak veya alternatif ilaç bulmak amaçlı şüpheli veya alternatif ilacın kontrollü olarak uygulanmasıdır. İlaç alerjisi kesin tanısı için altın standart yöntem çoğu durumda ilaç provokasyon testleridir. Ancak IPT sırasında ciddi alerjik reaksiyon gelişme riski olduğu için kullanımları sınırlıdır. IPT uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır (1).

GENEL PRENSİPLER

İlaç alerjisi şüphesi durumunda öncelikle ayrıntılı bir anamnez ve klinik bulguların değerlendirilmesi zorunludur. Öyküde hastanın reaksiyon öncesin-

de aldığı tüm ilaçlar ve eşlik eden klinik durumlar sorgulanmalıdır.

İlaç provokasyon testleri ilaç alerjisi şüphesi olan deri testleri ve invitro testleri negatif olan hastaların %80 kadarında tanıyı dışlayabilir (2). İlaç provokasyon testlerinin negatif prediktif değeri %95.6 olarak bildirilmektedir. Negatif saptanan IPT ilaca toleransın ömür boyu süreceği anlamına gelmez. Çok nadiren de olsa negatif saptanan IPT sonrası ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (3). IPT konusunda Avrupa (4) ve Amerika Birleşik Devletleri (5) rehberleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. ABD rehberinde ilaç alerjisi riski düşük ve başka alternatif ilaç yoksa şüpheli ilaç ile IPT yapılması önerilir. Avrupa rehberinde ise hem ilaç alerjisi tanısını koymak hem de dışlamak için şüpheli ilaçla IPT yapılması önerilmektedir. Ortak olan görüş IPT her hasta için kar/zarar oranı gözetilerek uygulanmalıdır.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Alerji İmmünoloji, papatyabayrak@yahoo.com



*anjiotensing converting enzim inhibitörleri

SONUÇ

İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında ayrıntılı bir anamnez, deri testleri, invitro testler ve ilaç provokasyon testleri (İPT) kullanılmaktadır. İPT; immünolojik veya immünolojik olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanı koymak veya alternatif ilaç bulmak amaçlı şüpheli veya alternatif ilacın kotrollü olarak uygulanmasıdır. İlaç alerjisi kesin tanısı için altın standart yöntem çoğu durumda ilaç provokasyon testleridir.

KAYNAKLAR

1. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):12.
2. Messaad D, Sahla H, Benahmed S and et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–1006.
3. Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M. et al. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Nov;25(7):685-90
4. Aberer W, Bircher A, Romano A. et.al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
5. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:259–273
6. Demoly P, Kropf R, Bircher A. et al. Drug hypersensitivity questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999-1003.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M. et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(1):45-51.
8. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J. et al. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921–924.
9. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:567-84.
10. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J. et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy.* 2007; 62:42–46.
11. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J. et al. ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
12. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL. Et al. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:96–103.
13. Torres MJ, Gomez F, Doña I. et al. Diagnostic evaluation of patients with non-immediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012, 67:929–935.

BÖLÜM 31

İLAÇ DESENSİTİZASYONU

Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU¹

GİRİŞ

İlaçlarla gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ilk tercih, reaksiyona sebep olan sorumlu ilaca alternatif bir ilaçla tedaviye devam etmektir. Ancak uygun alternatif ilaç bulunamadığında alerjik olunan ilaca karşı immün yanıtı değiştiren ve geçici tolerans geliştiren ve böylece hastaların ilacı güvenli bir şekilde almalarını sağlayan bir yöntem olan desensitizasyon uygulanabilir.(1,2) Alerjik reaksiyona neden olan ilacın düşük dozlarda başlanıp kontrollü artırılmasına dayalı bir uygulama olan desensitizasyon tanı amaçlı kullanılan ilaç provokasyonundan farklı bir uygulamadır.(5) Desensitizasyon ile gelişen tolerans ilaca spesifiktir ve geçicidir. Başarılı bir desensitizasyondan sonra tedaviye, genellikle ilacın iki veya üç yarılanma ömründen daha uzun süre olacak şekilde ara verilirse hastalar ilacı tekrar aldığı anda alerjik reaksiyonun tekrarlama riski altındadırlar.(3) Bu nedenle ilacı

tekrar kullanmaları gerekirse desensitizasyon işleminin tekrar uygulanması gereklidir.

Desensitizasyon Endikasyonları

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana geldiğinde alternatif bir ilaç bulmak bazen zor olabilir. Bu durumda ilaç desensitizasyonu, alternatif bir tedavi olmadığında veya alternatif tedavilerin terapötik olarak etkinliği daha düşük ve veya daha toksik olduğu durumlarda en iyi seçenektir. Desensitizasyona hastanın ayrıntılı alerjik değerlendirmesi yapıp şüpheli ilaçla alerjik reaksiyon tanısı kesinleştirildikten sonra karar verilmelidir. Önceki öykü tip 1 IgE aracılı reaksiyon, Tip 4 ilaç reaksiyonlarından makülopapüler eksantem ile fix ilaç erupsiyonu , nonallerjik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ise ilaç desensitizasyonu düşünülebilir. IgE aracılı alerji için ilaç desensitizasyonu en fazla kanıta sahiptir, ancak prosedür taksan ve vankomisin gibi IgE aracılı olmayan ani reaksiyonlara da başarıyla uygulanmıştır.(1,4)

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği, ayse63aydogdu@hotmail.com



Kemoterapötiklerle desensitizasyon

Giderek artan oranlarda kullanımları nedeniyle alerjik reaksiyonlarının görülme sıklığı da artan bu grup ilaçlarla da başarılı desensitizasyonlar bildirilmiştir. Ancak standart bir protokol olmayıp hastaya ve alerjik reaksiyon tipine göre karar veril-melidir.(13,14,15)

Diğer ilaçlarla desensitizasyon

Literatürde difteri-tetanoz-boğmaca ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılı ile subkutan uygulanan başarılı desensitizasyonlar bildirilmiştir.(16-17) Narkotik analjeziklerle standart bir desensitizasyon protokolü bildirilmemiş, fakat buprenorfin ile sublingual desensitizasyon yapılmıştır.(18) Nons-teroidlerden aspirin ile başarılı desensitizasyonlar uygulanmıştır.(19) Antikoagülanlardan klopido-grel ve heparin ile desensitizasyon bildirilmiş.(20,21) Pıhtılaşma faktörleri , omeprazol,allopurinol ,me-tilprednisolon, antiepileptik, iv demir ile de desen-sitizasyon bildirilmiş. (22,23)

KAYNAKLAR

1. Ana Dioun Broyles , Aleena Banerji , Sara Barmettler et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct;8(9S):S16-S116.
2. P Demoly, N F Adkinson, K Brockow et al. International Consensus on drug allergy Allergy. 2014 Apr;69(4):420-37.
3. Broyles AD, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts.J Allergy Clin Immunol Pract. 2020
4. Bernard Yu-Hor Thong Clinical applications of drug desensitization in the Asia-Pacific region Asia Pac Allergy 2011 Apr;1(1):2-11.
5. W Aberer, A Bircher, A Romano et al. European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerationsAllergy 2003 Sep;58(9):854-63.
6. Leticia de Las Vecillas Sánchez, Leila A Alenazy, Marlene Garcia-Neuer et al. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches Int J Mol Sci . 2017 Jun 20;18(6):1316.
7. Silvia Caimmi, Carlo Caffarelli, Francesca Saretta et al. Drug desensitization in allergic childrenActa Biomed . 2019 Jan 28;90(3-S):20-29.
8. S M Peck, S Siegal, R Bergamini Successful desensitization in penicillin sensitivity J Am Med Assoc.1947 Aug 30;134(18):1546.
9. Davey P Legendre,Christina A Muzny,Gailen D Marshall Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to de-sensitization Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1140-8.
10. J S Yusin, W Klaustermeyer, C W Simmons et al. Desensi-tization in patients with beta-lactam drug allergy Allergol Immunopathol (Madr) . Sep-Oct 2013;41(5):298-303.
11. Daniel B. Chastain, Vanessa Johanna Hutzley,Jay Parekh, Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Pro-protocols Pharmacy (Basel). 2019 Sep; 7(3): 112.
12. Siripassorn K., Ruxrungtham K., Manosuthi W. Success-ful drug desensitization in patients with delayed-type al-lergic reactions to anti-tuberculosis drugs. Int. J. Infect. Dis. 2018;68:61–68.
13. Mariana Castells. Rapid desensitization for hypersensi-tivity reactions to chemotherapy agentsCurr Opin Allergy Clin Immunol 2006 Aug;6(4):271-7.
14. Mariana C Castells, Nichole M Tennant, David E Sloane et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases J Allergy Clin Immunol. 2008 Sep;122(3):574-80.
15. Patrick J Brennan , Tito Rodriguez Bouza, F Ida Hsu et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment J.Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1259-66.
16. A B Carey, E O Meltzer Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hypersensitivity Ann Allergy. 1992 Oct;69(4):336-8.
17. Trotter AC, Stone BD, Laszlo DJ et al. Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg-sensitive children: systemic reactions during vaccine desensitization.Ann Allergy. 1994 Jan;72(1):25-8.
18. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC et al. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. Anesth Analg 1987; 66:723-30. 663. Stutius LM, Pessach I, Lee J, Lo MS,Levy S, Schram Pet al.Sublingual desensitization for buprenorphine hypersensitivity.J Allergy Clin Immunol 2010;125:938-9
19. M L Kowalski, R Asero, S Bavbek, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs Allergy . 2013 Oct;68(10):1219-32.
20. Von Tiehl KF, Price MJ, Valencia R, et al. Clopidogrel de-sensitization after drug-eluting stent placement. J Am Coll Cardiol 2007;50:2039-43.
21. Dave S, Park MA. Successful heparin desensitization: a case report and review of the literature. J Cardiac Surg 2008;23:394-7
22. Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Madrigal-Burgaleta R, UrenaTavera MA, Zamora-Verduga M, Alvarez-Cuesta E. Successful rapid desensitization to methylprednisolone sodium hemisuccinate: a case report. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:346-8.
23. Ana Dioun Broyles, Aleena Banerji, Sara Barmettler et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs J Allergy Clin Immunol Pract . 2020 Oct;8(9S):S16-S116.

BÖLÜM 32

ERİŞKİNDE GIDA ALERJİLERİ

Huriye Aybüke KOÇ¹

GİRİŞ

Dünya çapında ve özellikle endüstrileşmiş ülkelerde alerjik hastalıkların oranı giderek artmaktadır (1). Bu hastalıklar genellikle çocukluk çağına başladığı için pediatrik problemler olarak kabul edilse de erişkinlik dönemini de etkilemektedir (2). Çocukların yaklaşık %5-8'ini etkileyen alerjik hastalıklar erişkinlerin %2-3'ünde görülür (3).

Gıda alerjileri immünolojik mekanizmaların gösterildiği gıdaya karşı anormal yanıt olup, belirli bir gıdaya maruz kalınması sonucu tekrarlayan, gıdadan kaçınma sırasında görülmeyen reaksiyonlardır (3-6). Hem immünglobulin E (IgE) aracılı hem de IgE aracılı olmadan gerçekleşebilir (5). IgE aracılı gıda alerjisinde bir gıda alerjenine karşı serum spesifik IgE antikorları gelişir ve tekrar aynı gıdaya maruz kalma ile semptomlar ortaya çıkar. IgE aracılı olmayan gıda alerjisinde ise T hücre aracılı immün yanıt mevcuttur (6). Bu duruma gıdalara karşı tolerans eksikliği ya da kaybına neden olan

çeşitli genetik ve çevresel faktörler zemin hazırlamaktadır (4). Cinsiyet, yaş, ikamet edilen ülke, ailesel atopi öyküsü, diğer alerjik hastalıkların varlığı etiolojide önemli rol oynayabilir (5).

Yapılan bazı çalışmalarda erişkin dönemde %2-10 oranında gıda hipersensitivitesi saptanmıştır (4,6,7). Birincil gıda alerjilerinin prevalansı sabit gibi görünse de gıda alerjenlerinin inhalen alerjenlerle çapraz reaksiyonu sonucu gelişen ikincil gıda alerjilerinin prevalansı artmaktadır (5).

Gıda alerjileri bebeklik çağından erişkinlik dönemine kadar çeşitli farklılıklar göstermektedir. Belirli gıda alerjilerinin farklı yaş gruplarında daha yaygın olduğu bilinmektedir. Örneğin süt ve yumurta gibi gıdalar çocukluk döneminde daha sık görülen alerjenlerdir. 2015-2016 yıllarında ABD'de yapılan anketler erişkin dönemde beklenenden fazla oranda yeni başlangıçlı çocukluk çağı gıda alerjilerinin olduğunu göstermiştir (4). Erişkin dönemde en sık alerjen gıdalar meyveler, sebzeler, ağaç yemişleri, balık, kabuklu deniz ürünleri ve süt sayılabilir. Ağaç

¹ Uzm. Dr. Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Giresun Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, aybukecibellik@gmail.com



veler, sebzeler, ağaç yemişleri (fıstık, kaju, fındık ve ceviz), balık, kabuklu deniz ürünleri ve süt sayılabilir. Klinik bulgular çok çeşitlidir ve bunların içinde anafilaksi, oral alerji sendromu, eozinofilik özefajit, gıda proteinlerine bağlı enterokolit ve proktokolit, lateks meyve sendromu, gıdaya bağlı egzersiz ile indüklenen anafilaksi, alfa gal alerjisi sayılabilir. Tanısı hastanın öyküsü, deri prick testleri, gıdaya özgü alerjen spesifik IgE testleri ile konur. Tanıya yardımcı olması için eliminasyon diyetleri ya da oral gıda yüklemeleri kullanılabilir. Bunların dışında gıda alerjisi kaynaklı enteropatilerde endoskopi ve biyopsi yapılması gerekebilmektedir. Tedavide ilk basamak hastaların akut alerjik reaksiyonları tanınması ve bunları yönetebilmesini içerir. Kendi kendine enjekte edilebilen adrenalinin doğru kullanımı ve eliminasyon diyetleri hem hastaya hem de hastanın yakın çevresine öğretilmelidir. Bunların dışında gıda alerjisinin tedavisinde oral, sublingual ve epikutan immünoterapiler uygulanmakta, subkutan immünoterapiler araştırılma aşamasındadır. Gıda alerjilerindeki moleküler mekanizmalar hakkında daha çok bilgiye sahip olunması ile çeşitli biyolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S116–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.028>
2. Möhrenschrager M, Ring J. Food allergy: An increasing problem for the elderly. *Gerontology*. 2010;57(1):33–6.
3. Fu L, Cherayil B. L., H. S, Y. W, Y. Z. Food Allergy FOOD ALLERGY. 2019;20(4):216.
4. Sicherer SH, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(6):1854–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.010>
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1008–25.
6. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):3–25.
7. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - A population study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(3):338–45.
8. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 SUPPL. 2):540–7.
9. Harrop J, Chinn S, Verlato G, Olivieri M, Norbäck D, Wjst M, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: A population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):526–35.
10. Kivity S. Adult-onset food allergy. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(1):70–2.
11. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: An update from the molecular point of view. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(4):461–76.
12. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2007;62(1):3–10.
13. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-weber B. PDFlib PLOP : PDF Linearization , Optimization , Protection Page inserted by evaluation version Current Understanding of Cross-Reactivity of Food Allergens. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;964:47–68.
14. Figueroa J, Blanco C, Dumpiérrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, et al. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: Clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(1):48–55.
15. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hofmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(3).
16. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: Features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: A multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):547–55.
17. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(7):686–92.
18. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, et al. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):481–8.
19. Asero R, Mistrello G, Amato S, Roncarolo D, Martinelli A ZM. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 38(4):118–21.
20. Du Y (Jennifer), Nowak-Węgrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;121(6):736–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.08.003>
21. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin*



- Immunol Pract [Internet]. 2014;2(3):355-357.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.002>
22. Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH, Salfi N, Bazzoli F, Zagari RM. Eosinophilic colitis: A clinical review. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(6):769–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>
 23. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Iso-lauri E. Rectal bleeding in infancy: Clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4).
 24. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(4):1111-1126.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>
 25. Nowak-Węgrzyn A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Schultz-Matney F, Gupta RS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in the US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):1128–30.
 26. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR SA. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):1090.
 27. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013;1(1):22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2012.11.005>
 28. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):466–72.
 29. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):133–40.
 30. Nuñez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A, Gomez-Rial J, Boquete M, Vidal C. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose- α -1,3- galactose in 5 European patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):1122-1124.e1.
 31. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;123(2):426-433.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
 32. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018;100(March):107–12.
 33. Hilger C, Fischer J, Wölbing F, Biedermann T. Role and Mechanism of Galactose-Alpha-1,3-Galactose in the Elicitation of Delayed Anaphylactic Reactions to Red Meat. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(1):1–11.
 34. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; Possible relationship with red meat allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(4):549–52.
 35. Moscato G, Pala G, Crivellaro M, Siracusa A. Anaphylaxis as occupational risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):328–33.
 36. Inomata N, Nagashima M, Hakuta A, Aihara M. Food allergy preceded by contact urticaria due to the same food: Involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol Int* [Internet]. 2015;64(1):73–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2014.08.005>
 37. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Occupational contact urticaria caused by food – a systematic clinical review. *Contact Dermatitis*. 2016;75(4):195–204.
 38. Santos A, Van Ree R. Profilins: Mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204.
 39. LaHood NA, Patil SU. Food Allergy Testing. *Clin Lab Med* [Internet]. 2019;39(4):625–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.009>
 40. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2008;100(3 SUPPL. 3):S1–148. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60305-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60305-5)
 41. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(4):660–77.
 42. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5 SUPPL.):891–6.
 43. Leonard SA. Debates in allergy medicine: Baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2016;9(1):5–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-015-0089-5>
 44. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(12):1377–84.
 45. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Welser BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(7):690–7.
 46. Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;130(6):1260–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>
 47. Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity,



- CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(2):242–7.
48. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(2):190–4.
49. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(3):229–33.
50. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Sladowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: Sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(5):607–14.
51. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow cytometric analysis of in vitro activated basophils, specific IgE and skin tests in the diagnosis of pollen-associated food allergy. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2005;64(1):28–33.
52. Benson E, Arkins A. In vitro testing for food allergy: Evaluation of reproducibility and correlation. 1976;58(4).
53. Ernst E. Iridology: A systematic review. *Forschende Komplementärmedizin und Klass Naturheilkd.* 1999;6(1):7–9.
54. JS. G. Kinesiology and food allergy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6636):1573–4.
55. Niggemann B, Grüber C. Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(8):806–8.
56. Agata H, Kondo N, Fukutomi O, Shinoda S, Orii T. Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(2):668–79.
57. Alonso A, Seoane MA, Irañeta SG, Scavini LM RS. A citrus fruit-exclusion diet in sensitive patients and its influence on specific antibodies. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 4(3):146–8.
58. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(8):1026–45.
59. Ko J, Mayer L. Oral tolerance: Lessons on treatment of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(12):1299–303.
60. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2014;113(6):624–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.08.004>
61. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: Oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(6):1337–46.
62. Zhang W, Sindher SB, Sampath V, Nadeau K. Comparison of sublingual immunotherapy and oral immunotherapy in peanut allergy. *Allergo J Int.* 2018;27(6):153–61.
63. Nowak-Węgrzyn A, Sato S, Fiocchi A, Ebisawa M. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(6):606–13.
64. De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: Systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(2):159–67.
65. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019;4(22):0–14.
66. Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1431–40.

BÖLÜM 33

BESİN ALERJİLERİNDE TANI

Hülya POYRAZ EFE¹

GİRİŞ

Besin alerjisi çocuklar ve yetişkinleri etkileyen, görülme sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir. Yaşa göre sıklığı ve neden olan besin alerjisi farklılık gösterir. İnek sütü, yumurta, soya, kuruyemişler, deniz ürünleri ve buğday en sık alerjik reaksiyona neden olan besinlerdir. Klinik tablo altta yatan immünopatolojiye göre değişiklik gösterir.

Besin alerjisi tanısı öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerin birlikte değerlendirilmesi ile konulur. "Deri prick testleri" besine karşı duyarlılığı gösteren hızlı, kolay ve güvenilir testlerdir. "Besin spesifik IgE testi" ile serumda besine karşı oluşan sIgE antikorları ölçülür. "Bileşene dayalı tanı yöntemi" besine karşı gerçek duyarlanma ile çapraz reaksiyona bağlı duyarlanmanın ayırt edilmesi ve tolerans gelişiminin izlenmesinde kullanılmaktadır. "Bazofil aktivasyon testi" alerjen ile stimülasyon sonrasında akım sitometrisi ile bazofil degra-

nülasyon derecesini ölçen fonksiyonel bir testtir. Bu testlerin tek başına pozitif olması besin alerjisi tanısının konulması için yeterli değildir. Hasta ve hekim yanlılığını ortadan kaldıran "çift kör plasebo kontrollü besin provokasyon (DBPCFC) testleri" besin alerjisi tanısında altın standart kabul edilmektedir.

DERİ PRICK TESTLERİ

Deri prick testleri her yaştaki çocuk ve yetişkinlere uygulanabilen, kısa sürede sonuç veren, kolay ve güvenli testlerdir (1-3). Besin alerjisi tanısı için deri testlerinin pozitif olması tek başına yeterli değildir. Pozitif test sonucu besine karşı duyarlılığın göstergesidir, her zaman alerjik reaksiyona besinin neden olduğunu göstermez, sensitivitesi %100'den düşüktür, bununla birlikte negatif prediktif değeri (test negatiflerde gerçekten besin alerjisi olmama durumu) %95'ten fazladır (4).

Deri prick testi sırasında sistemik alerjik reaksiyonlar nadir de olsa görülebilir (5,6). Bu durum

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, hulyapoyraz@yahoo.com



BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ

Bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjen ile stimülasyon sonrasında akım sitometrisi ile bazofil degranülasyon derecesini ölçen in vitro fonksiyonel bir testtir (55). Histamin salınımı ile doğrudan ilişkilidir. Alerjen ile stimülasyondan önce ve sonra CD63 ve CD203c gibi bazofil yüzey belirteçleri akım sitometri ile değerlendirilir. Bazofillerin aktivasyonu, seçilen yüzey proteinlerinin yukarı regülasyonu yoluyla tespit edilir, bunlardan CD63 en sık kullanılan aktivasyon belirteçidir (56).

Bazofil aktivasyon testi alerjik hastalıkların tanısında diğer testlerden daha spesifiktir, duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Provokasyon testleri ile karşılaştırıldığında güvenli, daha az invaziv ve konforludur. Hastaların alerjene maruz kalmaması tanı sürecini hastalar ve aileleri için daha güvenli ve rahat hale getirir. Deri testi ve besin yükleme testi yapılamayan, klinik ile alerji test sonuçlarının uyumsuz olduğu hastalarda besin alerjisi tanısının doğrulanması ve tolerans gelişiminin takibinde kullanılabilir (55).

Bazofil aktivasyon testi sonuçlarını çeşitli faktörler etkileyebilir, test için ideal olarak aynı gün veya 24 saat içinde alınan kan örnekleri kullanılmalıdır (58). Kan örneği alındıktan iki gün sonra pozitif sonuç almak mümkündür ancak zamanla testin reaktivitesinde bir azalma gözlenir (58,59). Testten üç hafta önce sistemik steroid tedavi kesilmelidir. Antihistaminikler ve topikal steroidlerin kullanımı test sonucunu etkilemez (60). Test için standardize ekstreler, rekombinant veya saflaştırılmış alerjenler kullanılmalıdır.

Besin alerjisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda BAT'ın yer fıstığı alerjisi tanısında özgüllüğünün %96 ile %100 oranında yüksek olduğu, besin yükleme testi yapılmadan düşük doz alerjen ile ciddi reaksiyon gelişebilecek hastaların ön görülmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (56,59). İnek sütü alerjisi tanısında, besin yükleme testinde şiddetli reaksiyon gelişebilecek hastaların tahmin edilmesi ve tolerans gelişimin takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (61,63).

Bazofil aktivasyon testi, besin alerjisi olan hastaların fenotipinin tanımlanmasında da kullanılabilir. CD63 upregülasyon profillerinin süt/yumurtanın her formuna karşı alerjisi olan hastalar ile fırınlanmış süt/yumurta ürünlerini tolere edebilen hastalar arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (64,65). Besin alerjisinde oral immünoterapi sırasında bazofil reaktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bazofil anerjisinin tipik özelliği olan bu değişiklikler, tedavi sırasında reaktivite eşliğindeki artışla ölçüldüğü üzere, alerjene karşı klinik desensitizasyona eşlik etmektedir. (66).

KAYNAKLAR

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks W, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States; Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126: 51-8.
2. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar S, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014;69: 76-86.
3. Bousquet J, Heinzerling I, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012;67: 18-24.
4. Jay A, Lieberman & Scott H. Sicherer. Diagnosis of Food Allergy: Epicutaneous Skin Tests, In Vitro Tests and Oral Food Challenge. Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11: 58-64.
5. Codreanu F, Moneret-Vautrin D, Morisset M, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. Eur Ann of Allergy Clin Immunol. 2006;38: 52-4.
6. Heinzerling I, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3: 3.
7. Besin Alerjilerinde Tanısal Yöntemler. Altıntaş DU, editör. Besin Alerjisi Türkiye Ulusal Rehberi 2017. Astım Alerji İmmünoloji. 2017;15:(Suppl 1):56-72.
8. Bock SA. In vivo and in vitro diagnostic methods in the evaluation of food allergy. James Jm, Burks AW, Eigenmann P, eds. In Food Allergy. Elsevier Health Sciences; 2011. p.175-84.
9. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. J Allergy Clin Immunol 1996;97: 596-601.
10. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clinical & Experimental Allergy 2014; 44: 642-72.
11. Rance F, Juchet A, Bremont F, et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy 1997;52: 1031-1035.
12. Smith HP, Ownby RD. Clinical significance of immunog-



- lobulin E. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition; 2009.
13. LaHood NA, Patil SU. Food Allergy Testing. Clin Lab Med. 2019 Dec;39(4):625-642.
14. Santos AF, Brough HA. Making the most of in vitro tests to diagnose food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(2):237-48.
15. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3):603-7.
16. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997;100: 444-51.
17. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):144-9.
18. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J. Allergy Clin Immunol. 2001;107(5): 891-6.
19. Sampson HA, Burks AW. Adverse Reactions to Foods. Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition; 2009.
20. Leonard SA. Debates in allergy medicine: baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. World Allergy Organ J 2016;9(1):1.
21. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004;59: 690-7.
22. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1-125.
23. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 399-404.
24. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2012;130: 1260-1274.
25. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. J Allergy Clin Immunol 2009;123: S365-383.
26. Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. Allergy 2012;67: 107-113.
27. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, et al. Placebo reactions in double blind, placebo controlled food challenges in children. Allergy. 2007;62: 905-912.
28. Niggemann B. When is a food challenge positive? Allergy 2010; 65: 2-6.
29. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, et al. Component-resolved diagnostics in food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6: 234-240.
30. Kattan JD, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? Curr Allergy Asthma Rep 2013;13: 58-63.
31. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(1):110-7.
32. Nowak-Węgrzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to foods. in: Burks AW, Holgate S, o'Hehir ER, et al, eds. Middleton's Allergy Principles. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.1294- 321. Allergy Immunol. 2021;32(2):223-33.
33. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(6):881-90.
34. Tallar MT, Grayson MH. Component-resolved allergen testing: The new frontier. World J Transl Med 2015;4: 44-50.
35. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. Allergy. 2018;73(8):1609-21.
36. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy 2010;40: 1442-1460.
37. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, et al. Identification of IgE-and Ig G binding epitopes on alpha (s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001;107: 379-83.
38. Poyraz Efe H, Canitez Y, Sapan N. Retrospective Evaluation of Cases with Cow's Milk Allergy. J Curr Pediatr 2021;19: 379-386.
39. Borres MP, Maruyama N, Sato S, et al. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. Allergol Int 2016;65: 378-387.
40. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. Meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 265-9.
41. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, et al. Beef allergy in child-



- ren with cow's milk allergy. Cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy, Asthma & Immunology* 2002; 89: 38-43.
42. Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):583-8.
 43. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007;62: 758-765.
 44. Palosua K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 634-638.
 45. Makela MJ, Ericksson C, Kotaniemi-Syrjanen A, et al. Wheat allergy in children-new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014;44: 1420-1430.
 46. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4): 720-30.
 47. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, et al. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):75-82.
 48. Asarinoj A, Glaumann S, Elfström L, Lilja G, Lidholm J, Nilsson C, et al. Anaphylaxis to peanut in a patient predominantly sensitized to Ara h 6. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159: 209-12.
 49. Van der Valk JPM, Schreurs MWJ, El Bouch R, et al. Mono-sensitisation to peanut component Ara h 6: a case series of five children and literature review. *Eur J Pediatr* 2016;175: 1227-1234.
 50. Asarinoj A, Nilsson C, Lidholm J, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130 (2):468-72.
 51. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70: 90-98.
 52. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4: 265-272.
 53. Mittag D, Vieths S, Vogel I, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113 (1):148-54
 54. Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):970-2, e971.
 55. Santos AF, Alphan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy.* 2021 Aug;76(8):2420-2432.
 56. Knol EF, Mul FP, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(3 Pt 1): 328-338
 57. Santos AF, Douiri A, Becares N, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3): 645-52.
 58. Kwok M, Lack G, Santos AF. Improved standardisation of the whole blood basophil activation test to peanut. *Clin Transl Allergy.* 2017;8(Suppl 2) (26):15-16.
 59. Mukai K, Gaudenzio N, Gupta S, et al. Assessing basophil activation by using flow cytometry and mass cytometry in blood stored 24 hours before analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):889-899.
 60. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, et al. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy.* 2009;64(9):1319-1326.
 61. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, et al. Identifying allergic children with severe adverse events during oral peanut challenges in the LEAP studies by assessing basophil activation. *Allergy.* 2019;74(S106):73.
 62. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy.* 2016;6: 10.
 63. Ford IS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):180-6, e181-3.
 64. Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, et al. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):789-794.
 65. Berin MC, Grishin A, Masilamani M, et al. Egg-specific IgE and basophil activation but not egg-specific T-cell counts correlate with phenotypes of clinical egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):149-158.
 66. Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1197-1205.

BÖLÜM 34

BESİN ALERJİLERİNDE DESENSİTİZASYON

Sanem EREN AKARCAN¹

GİRİŞ

Besin alerjisi herhangi bir besine karşı IgE aracılı veya non-IgE aracılı immünolojik mekanizmalarla gelişen bir ters reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Önemli morbidite ve bazen de hayatı tehdit edici anafilaksi ile sonuçlanabilmektedir (1). Besin alerjisi, özellikle son 30 yılda artan sıklığı nedeniyle toplum sağlığını etkileyen önemli bir durum haline gelmiştir (2). Besin alerjisinin klinik yönetimi gelişen akut reaksiyonların tedavisi şeklinde kısa vadeli müdahalelerden ve yeni reaksiyonların önlenmesine yönelik risk azaltıcı yaklaşımlardan oluşmaktadır (1).

Besin alerjisinde temel ve en eski yaklaşım sorumlu besinle temastan kaçınmaktır. Hasta ve ailesine/bakım verenlere sorumlu besinin hangi formlarda bulunabileceği konusunda bilgilendirme yapılmalı; etiket okuma, dış ortamda yenecek besinlerin alerjen içeriğini sorgulama davranışları kazandırılmalıdır. Tüm önlemlere rağmen gelişebi-

lecek sistemik alerjik reaksiyonlar sırasında yapılması gerekenler ve epinefrin oto-enjektör kullanımı da hasta ve yakınlarına öğretilmelidir (1, 2).

Erken çocuklukta sık görülen IgE aracılı besin alerjileri olan inek sütü, yumurta, buğday, soya alerjilerinde yaşla birlikte tolerans gelişimi beklenmektedir (3). İnek sütü alerjisi olan bebeklerin %85'i en geç üç yaşında tolerans geliştirmektedir. Yumurta alerjisi daha uzun süre devam etmekte, buna rağmen 6 yaşta vakaların %65'i yumurta tüketebilir hale gelmektedir. Son yıllarda inek sütü ve yumurta alerjilerinin daha uzun sürme eğiliminde olduğu ve vakaların yaklaşık 1/3'ünde 12-16 yaşlarında alerjinin devam ettiği öne sürülmektedir (4). Yer fıstığı, ağaç kabuklu yemişleri, kabuklu deniz ürünleri ve balık alerjileri genellikle geç çocuklukta başlamakta ve erişkinlikte de devam etmektedir (3, 5).

IgE-aracılı besin alerjileri ağır/ ölümcül reaksiyon riski ile ilişkili olduğu için besinden kaçınma hayatı önem taşımaktadır. Fakat hem temel be-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği, saneren@yahoo.com



kullanıldığında yan etkilerin azaldığı ve daha kolay bir immünoterapi süreci geçirildiği bildirilmiştir. Omalizumab kesildikten sonra da süt alımı devam ettiğinde desensitizasyon devam etmiştir (24). Süt ile OİT'e randomize plasebo kontrollü omalizumab eklenmesi sonucunda ise omalizumab ile daha hızlı ve daha güvenli desensitizasyon sağlandığı fakat anlamlı bir etkinlik farkı olmadığı görülmüştür (25). Benzer şekilde yer fıstığı ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada omalizumab grubunda OİT ile çok daha hızlı bir desensitizasyon sağlanabilmiştir (58). Çoklu gıda alerjisi olan hastalarda da omalizumab çoklu gıda OİT etkinliğini artırmış ve güvenli ve hızlı bir desensitizasyon sağlamıştır (27). Fakat hala biyolojik ajanların ne kadar süre kullanılacağı ve etkinlik üzerine olan etkileri konusunda cevaplanması gereken pekçok soru bulunduğundan, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Besin alerjileri, son otuz yılda artan sıklığı ile üzerinde daha çok durulan ve çözüm aranan bir konu haline gelmiştir. Alerjen immünoterapi besinden kaçınma dışında kalıcı bir çözüm sunduğu için hasta ve yakınlarına çok şey vaat etmektedir. Büyük olasılıkla alerjen immünoterapi ve yardımcı tedaviler olarak biyolojik ajanların kullanımı bundan sonra daha da yaygınlaşacak ve önümüzdeki yıllarda rutin uygulamada yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025.
2. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
3. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, et al. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2016;16:133.
4. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2017;27(4):225-237.
5. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature reviews Immunology*. 2016;16(12):751-765.
6. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
7. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, et al. Food allergy: Insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):309-317.
8. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(1):43-52.e47.
9. Ryan JF, Hovde R, Glanville J, et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(9):E1286-1295.
10. Wambre E, DeLong JH, James EA, et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):872-879.e877.
11. Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Roqué i Figuls M, et al. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(11):Cd010522.
12. Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergologia et immunopathologia*. 1984;12(4):275-281.
13. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(3):459-465.
14. Nachshon L, Goldberg MR, Levy MB, et al. Efficacy and Safety of Sesame Oral Immunotherapy-A Real-World, Single-Center Study. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(8):2775-2781.e2772.
15. Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2014;24(4):240-248.
16. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3(4):532-539.
17. Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, et al. Sustained outcomes in oral immunotherapy for peanut allergy (POISED study): a large, randomised, double-blind, placebo-



- bo-controlled, phase 2 study. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10207):1437-1449.
18. Escudero C, Rodríguez Del Río P, Sánchez-García S, et al. Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg-allergic children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(12):1833-1843.
19. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(1):119-127. e111-117.
20. Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, et al. Effect of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Ingestion Among Children With Peanut Allergy: The PEPITES Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(10):946-955.
21. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(5):376-381.
22. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(2):343-347.
23. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(6):1154-1160.
24. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(6):1622-1624.
25. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):1103-1110.e1111.
26. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(5):544-546.
27. Andorf S, Purington N, Block WM, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(2):85-94.
28. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(5):1016-1025.e1043.
29. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Egg and Milk Immunotherapy Spanish Guide (ITEMS GUIDE). Part II: Maintenance Phase of Cow Milk (CM) and Egg Oral Immunotherapy (OIT), Special Treatment Dosing Schedules. Models of Dosing Schedules of OIT With CM and Egg. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2017;27(5):279-290.
30. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(2):248-264.
31. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;16:20.
32. Demir E, Çiğerci Günaydın N, Gülen F, et al. Oral Immunotherapy for Cow's Milk Allergy: Five Years' Experience from a Single Center in Turkey. *Balkan medical journal*. 2020;37(6):316-323.
33. Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(9):1297-1304.
34. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(5):572-574.
35. Boné Calvo J, Clavero Adell M, Guallar Abadía I, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *European journal of pediatrics*. 2021;180(1):291-294.
36. Pepper AN, Assa'ad A, Blaiss M, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 Oral Immunotherapy for Food Allergy Summit. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(2):244-249.



37. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):318-323.
38. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133-1147.
39. de Silva D, Rodríguez Del Río P, de Jong NW, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022.
40. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-1269.
41. Jones SM, Burks AW, Keet C, et al. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):1117-1127.e1110.
42. Novak N, Gros E, Bieber T, et al. Human skin and oral mucosal dendritic cells as 'good guys' and 'bad guys' in allergic immune responses. *Clinical and experimental immunology*. 2010;161(1):28-33.
43. Burks AW, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(5):1240-1248.e1241-1243.
44. Kim EH, Yang L, Ye P, et al. Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;144(5):1320-1326.e1321.
45. Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):640-646.e641.
46. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(5):1073-1079.
47. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):448-455, 455.e441-445.
48. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(5):1275-1282.e1271-1276.
49. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, et al. Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(18):1798-1809.
50. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(4):1242-1252.e1249.
51. Scurlock AM, Burks AW, Sicherer SH, et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the Consortium for Food Allergy Research. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(3):992-1003.e1005.
52. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1165-1167.
53. Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6 Pt 1):744-751.
54. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;90(2):256-262.
55. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(5):1309-1310.e1301.
56. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):986-993.
57. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI insight*. 2019;4(22).
58. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(3):873-881.e878.

BÖLÜM 35

AKUT ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEM

Selma EROL AYTEKİN¹

GİRİŞ

Ürtiker (kurdeşen, dabaz) genel popülasyonun %20'sini etkileyen yaygın bir deri hastalığıdır. Tipik bir ürtiker lezyonu yoğun kaşıntının eşlik ettiği eritematöz plaklarla karakterizedir. Ürtikere bazen derinin derin dokularının şişliği olan anjiyoödem de eşlik edebilir. Akut ürtiker vakalarının bir kısmında gıdalar, böcek ısırığı, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tahmin edilebilen bir tetikleyici tespit edilebilir fakat özellikle ürtikerin dirençli olduğu birçok vaka da belirgin bir tetikleyici tespit edilemez (1).

AKUT VE KRONİK ÜRTİKER

Ürtiker sıklıkla kronisitesine göre akut ve kronik ürtiker olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut ürtiker vakaların 6 haftadan daha kısa sürdüğü durumları, kronik ürtiker ise ürtiker semptom ve şikayetlerinin 6 haftadan uzun sürdüğü durumları ifade eder (2). Yeni başlangıçlı ürtikerlerin %60'ı kendi kendini sınırlayıcı vasıftadır. Akut ve kronik ürtiker lezyonları

görünüm olarak aynıdır. Bu sebeple akut ve kronik ürtikeri görünümleri doğrultusunda ayırt etmek mümkün değildir (3).

Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular

Ürtiker tüm popülasyonun %20'sinde hayatının bir döneminde karşılaştığı bir cilt problemidir (4, 5).

Ürtiker lezyonları deriden kabarık, kızamık sıklıkla santral solukluğun eşlik ettiği, şekilleri düzensiz ve oldukça kaşıntılı lezyonlardır. Lezyonlar yuvarlak, oval ya da düzensiz şekilli olabilir ve sıklıkla birleşme eğilimindedir. Ürtiker plakları boyut olarak çok farklılık gösterir. Tüm gövdeyi kapsayabileceği gibi 1 cm 'in altında lezyonlar da oluşabilir. Ürtiker plakları oldukça kaşıntılıdır ve semptomlar geceleri daha rahatsız edicidir. Lezyonlar hastanın iş, ev, okul hayatını oldukça olumsuz etkiler (2-5).

Lezyonlar sıklıkla geçicidir ve iz bırakmadan 24 saat içinde iyileşirler fakat vücudun herhangi bir yerinde tekrarlayabilirler. Ürtiker lezyonları ge-

¹ Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, dr.selmaerol@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):717-24.
2. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101.
3. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatr Rev*. 2020;41(6):283-92.
4. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020;8(6):1866-74.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
6. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599-614.
7. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700.
8. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102-8.
9. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(1):18-22.
10. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taieb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol*. 1998;134(3):319-23.
11. Plumb J, Norlin C, Young PC, Utah Pediatric Practice Based Research N. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1017-21.
12. Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci*. 1998;43(6):1226-9.
13. Sussman GL, Beezhold DH. Allergy to latex rubber. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):43-6.
14. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011;121(3):827-35.
15. Asero R, Antonicelli L, Arena A, Bommarito L, Caruso B, Crivellaro M, et al. EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):547-55.
16. Bourrain JL. Occupational contact urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):39-46.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
18. Robledo T, Cimarra M, Agustin P, Martinez-Cocera C. Adverse reaction to dextromethorphan. *Allergy*. 2004;59(8):890.
19. Anderson BE, Miller CJ, Adams DR. Stinging nettle dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 2003;14(1):44-6.
20. Khandzian M, Hacard F, Braire-Bourrel M, Jaulent C, Bernard F, Nicolas JF, et al. [NSAID urticaria: Similar management to acute urticaria]. *Rev Med Interne*. 2019;40(3):166-72.
21. Brock I, Eng N, Maitland A. Adult-onset mast cell activation syndrome following scombroid poisoning: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2021;15(1):620.
22. Poole JA, Rosenwasser LJ. Chronic idiopathic urticaria exacerbated with progesterone therapy treated with novel desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):456-7.
23. Bandino JP, Thoppil J, Kennedy JS, Hivnor CM. Iatrogenic autoimmune progesterone dermatitis caused by 17 α -hydroxyprogesterone caproate for preterm labor prevention. *Cutis*. 2011;88(5):241-3.
24. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
25. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346(3):175-9.
26. Grattan CE, Humphreys F, British Association of Dermatologists Therapy G, Audit S. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1116-23.
27. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J*. 2012;5(Suppl 1):S1-5.
28. Weldon D. When your patients are itching to see you: not all hives are urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(1):1-7.

BÖLÜM 36

AKUT ÜRTİKERDE ETYOLOJİ

Özge ATAY¹

GİRİŞ

Ürtiker ve anjioödem farklı nedenlere ve mekanizmalara bağlı ortaya çıkan heterojen klinik özelliklere sahip deri hastalıklarıdır (1). Epidermis, dermis ve subkutan yağ doku (hipodermis) deriyi oluşturan tabakalardır (2). Ve ürtiker dermisin üst tabakalarını tutan; deriden kabarık, basmakla solan, pembe veya kırmızı renkte, sınırları belirgin, genellikle çevresinde eritem halkası bulunan ödematöz papül veya plaklarla karakterizedir. Anjioödem ise derinin alt tabakalarının, ciltaltı dokuların ve mukozaların tutulumu ile karakterizedir (3).

Ürtiker patogenezinde; çoğunlukla IgE aracılı mast ve bazofil hücre aktivasyonunun sonucu olarak başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörler ve sitokinler salınımına bağlı deride vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve plazma ekstravazasyonu gerçekleşir. Ayrıca, kompleman sistem aktivasyonu ve antijen-antikor kompleksi varlığında da immün sistem aracılığıyla mast hücre aktivasyonuna gerçekleşebilir (4,5).

Akut ürtiker için yaşam boyu prevalans yaklaşık %20'dir (6). Çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise akut ürtiker prevalansı %1-16,2 arasında değişkendir (7,8). Hastaların üçte birinde ürtiker ve anjiödem birlikte görülebilirken, %30-40'ında izole ürtiker ve %10-20'sinde ise izole anjioödem görülebilir (9).

Ürtikerin sebep olduğu yoğun kaşıntı, günlük aktivitelerde önemli bozulmaya neden olabilir ve uyku kalitesini bozabilir (10). Akut ürtikere eşlik eden solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal veya nörolojik semptomların varlığında anafilaksiyi dışlamak önemlidir. Anafilaksinin bir komponenti olmadığında, akut ürtiker genellikle kendi kendini sınırlar. Bu nedenle çoğunlukla tanısıl bir test gerektirmez. Ancak duyarlı hastalarda tip I gıda alerjisine bağlı akut ürtiker şüphesi veya nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar gibi diğer tetikleyici faktörlerin varlığında ileri alerjik tetkikler gereklidir. Böylece, hastaların ilgili nedensel faktörlere yeniden maruz kalmaları önlenabilir (6).

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., dr_ozge@hotmail.com



enfeksiyonlardır (9). Yine de, akut ürtiker vakalarının %30-50'sinin idiyopatik olduğu düşünülmektedir (11,12). Tablo 1'de akut ürtiker etyolojisinde bildirilen nedenlerin bazıları özetlenmiştir (11-14).

Geçmiş raporlar, ürtiker ve anjiyoödem, farklı yaş gruplarında farklı etiyolojilerden kaynaklandığını bildirmiştir (15,16). Ürtiker; yetişkinlerde daha sık, yenidoğanlarda ve bebeklerde ise daha az yaygındır. Yetişkinlerde genellikle idiyopatik veya spontandır (13,17-18). Buna karşılık, çocuklarda akut ürtiker, çoğunlukla enfeksiyondan kaynaklanır (15).

Akut ürtiker ile başvuran 18 yaş altı 515 çocuk hastanın değerlendirildiği güncel bir çalışmada, olguların %40.97'sini okul öncesi çocukların oluşturduğu raporlanmıştır. Ayrıca, akut ürtikerin en sık nedenleri arasında enfeksiyonlar (%51.26), idiyopatik nedenler (%34.37), inhalen alerjenler (%6.99), ilaçlar (%4.08), gıdalar (%2.52) ve böcek sokmaları (%0.78) tespit edilmiştir. En sık sorumlu tutulan enfeksiyonlar; solunum yolu enfeksiyonları (%36.74), bunu gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının (%31.82), tanımlanamayan enfeksiyon kaynaklarının (%18.18) ve orta kulak iltihaplarının (%6.82) izlemekte olduğu bildirilmiştir (19).

Güncel bir olgu raporunda, 39 yaşında bir kadın hastanın akut ürtikeryal döküntüyü takiben COVID-19 hastalığı geçirdiği bildirilmiştir (20). Bir İspanyol çalışmasında ürtikeryal lezyonlar ile daha şiddetli COVID-19 hastalığı arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (21).

Akut ürtiker tedavisinde setirizin veya feksofenadin gibi uzun etkili, sedatizan olmayan antihistaminikler kullanılır. Tetikleyici bir ajan tespit edilebilirse, kesin tedavi kaçınmadır (22).

SONUÇ

Akut ürtiker yetişkinlerde ve çocuklarda sık görülür. Genellikle 2-3 hafta içinde olmak üzere 6 hafta içinde düzelmektedir. Çoğunlukla idiyopatikdir ancak enfeksiyon, ilaçlar ve daha az sıklıkla gıdalar tarafından tetiklenebilir. Yenidoğan ve infantlarda sık değilken, daha büyük çocuklarda ve yetişkin-

lerde oldukça sık görülür. Akut ürtikere en sık sorumlu nedenler yaş gruplarına göre değişebilmektedir. Ürtiker erişkinlerde daha sık idiyopatikken, çocuklarda enfeksiyöz nedenler ön plandadır. Akut ürtikerin, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir parçası olarak ve bazen anafilaksinin bir parçası olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Akut ürtikerde tanı genellikle basittir ve kendi kendini sınırlayan bir durum olması nedeniyle ileri incelemeler çoğunlukla gereksizdir. Anafilaksinin komponenti olmadığı sürece akut ürtiker tedavisinde, tespit edilebilen herhangi bir nedeni ortadan kaldırmak ve sedatizan olmayan antihistaminikler ile semptom kontrolünü sağlamak amaçlanır.

KAYNAKLAR

1. Saini S, Shams M, Bernstein JA, et al. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-1874. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.030.
2. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*. 2002;12(4):390-401. PMID: 12095893.
3. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, et al. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavisine Yaklaşım: Ulusal Rehber 2018. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(2):101-122.
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
5. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777-87. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²-LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397.
7. Bröske I, Standl M, Weidinger S, et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany – Results from the German LISApplus and GINplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:36-42. doi:10.1111/pai.12146.
8. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101. doi:10.1186/s13052-019-0695-x.
9. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599-614. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.020.
10. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):717-724.
11. Kulthanan K, Chiawirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J*



- Allergy Immunol 2008;26:1–9.
12. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1347–8.
 13. Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):11-21. doi:10.1016/j.iac.2013.07.010.
 14. Kırmaz C. Akut ürtiker. Çildağ S, editör. İmmünolojik ve Alerjik Deri Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.7-13.
 15. Shin M, Lee S. Prevalence and Causes of Childhood Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(3):189-190. doi:10.4168/aa.2017.9.3.189
 16. Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):17-24. doi:10.1111/pai.12967
 17. Minasi D, Manti S, Chiera F, Licari A, Marseglia GL. Acute urticaria in the infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 26:49-51. doi:10.1111/pai.13350
 18. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(4):409-415. doi:10.1016/j.aller.2014.04.010
 19. Techasatian L, Phungoen P, Chaiyarit J, et al. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):92. doi:10.1186/s12887-021-02553-y
 20. Watashi DM, Sene DR, Garófalo JB, Merlini RH, Merlini AB. Acute Urticaria as the First Symptom of COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(12):e20806. doi:10.7759/cureus.20806
 21. Watashi DM, Sene DR, Garófalo JB, Merlini RH, Merlini AB. Acute Urticaria as the First Symptom of COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(12):e20806. Published 2021 Dec 29. doi:10.7759/cureus.20806
 22. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatr Rev*. 2020;41(6):283-292. doi: 10.1542/pir.2019-0056

BÖLÜM 37

AKUT ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEMDE TEDAVİ

Kübra AŞIK CANSIZ¹

GİRİŞ

Ürtiker; kaşıntılı, ödemli papül/plaklarla ya da derin dermis veya subkutis tutulumu şeklinde anjiyoödem ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren mast hücre kaynaklı bir hastalıktır. Kronik ürtiker, 6 hafta veya daha uzun bir süre boyunca haftanın çoğu gününde ürtiker varlığı ile tanımlanırken; akut ürtiker semptom süresinin 6 haftadan kısa olması ile tanımlanır (1, 2).

Akut ürtiker için yaşam boyu prevalans yaklaşık %20'dir. Enfeksiyonlar, ilaçlar veya gıda alerjisi altta yatan neden olabilir. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar. Bu nedenle, tetikleyici faktörler için anamnez almak sıklıkla yeterlidir. İleri tanısal testler yalnızca duyarlı hastalarda tip 1 gıda alerjisine bağlı akut ürtiker şüphesi veya özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile ilaç aşırı duyarlılığı şüphesi varlığında çalışılmalıdır (2, 3).

Akut ürtiker tanısı konulan hastaların hangilerinin kronikleşeceği öngörülemezdir. Bu nedenle akut ürtikerde klinik iyileşme takip edilmeli, hastaya klinik seyir ve hangi durumlarda tekrar başvurması hakkında bilgi verilmelidir (4, 5).

Akut ürtiker tedavisinin düzenlenmesi ve yanıtının değerlendirilmesinde tanı anındaki hastalık şiddeti son derece önemlidir. Bu amaçla ürtiker aktivite skor-7 (ÜAS-7) ve ürtiker kontrol testi (ÜKT) hem akut hem de kronik ürtikerli hastalarda kullanılabilir (5, 6).

Akut ürtikerde tedavinin amacı; hastalık geçene kadar ÜAS-7 skoru 0 olacak şekilde tam kontrolde ve yaşam kalitesini normalleştirerek, mümkün olduğunca verimli ve güvenli bir tedavi vermektir (2). Akut ürtiker tedavisi temel olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Bunlardan ilki altta yatan nedenlerin belirlenmesi, eliminasyonu ve tetikleyici faktör-

¹ Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji BD., ka.kubraasik@gmail.com



Yukarıdaki şekilde akut ürtiker ve anjioödemli bir hastada tedavinin nasıl yönlendirileceği ana hatlarıyla özet olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2016;50(3):82-98. Doi: 10.4274/turk-derm.22438
2. Zuberbier T, Abdul Latiff A. H, Abuzakouk M. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021 Sep 18. Doi: 10.1111/all.15090
3. Saini S. S. (2020) Urticaria and Angioedema. In: Burks A. W, Holgate, S. T, O'Hehir, R. E, Bacharier, L. B, Broide, D. H, Hershey, G. K. K., & Peebles, R. S (Eds), *Middleton's allergy E-Book: principles and practice* (1. 9 ed., pp. 562-575). Elsevier Health Sciences; 2020.
4. Bernstein J. A, Lang D. M, Khan D. A. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1270-7. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036
5. Arga M, Asilsoy S, Çetinkaya F. Turkish National Society of allergy and clinical immunology position paper: diagnosis and management of urticaria. *Asthma Allergy Immunol*. 2018;16(suppl 2):97-122. Doi: 10.21911/aai.2018.2
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGA-KI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDv, SIAAIC, SiDeMaST, SPDv, TSD, UNBB, UNEV and WAO. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 73(7):1393-414. Doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054.
7. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):190-200.
8. Kırmaz C. Akut Ürtiker. *Türkiye Klinikleri*. 2016 (İmmünolojik ve Alerjik Deri Hastalıkları):7-13.
9. Grattan C. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2003;28(2):123-7. Doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01228.x
10. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(6):777-87. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
11. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(6):1053. e1-. e16. Doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.016
12. Powell R, Leech S, Till S. British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-65. Doi: 10.1111/cea.12494
13. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatric dermatology*. 2004;21(2):102-8. Doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x
14. Simons F, Arduoso L. R, Bilò M, B. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37. Doi: 10.1016/j.waog.2011.01.038
15. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(6):1090-3.
16. Grob J. J, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne J. P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009;64(4):605-12. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x
17. Weller K, Ardelean E, Scholz E. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(2):168-74. Doi: 10.2340/00015555-1434
18. Church M, Maurer M, Simons F. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
19. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A. World, Health Organization; GA (2) LEN; AllerGen.(2008). *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*. 2008:8-160. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
21. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011;26(2):133-9. Doi: 10.1002/hup.1184
22. Kaplan A. P, Gray L, Shaff R. E. In vivo studies of mediator



- release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *Journal of Allergy and clinical Immunology*. 1975;55(6):394-402. Doi: 10.1016/0091-6749(75)90078-0
23. Guillen-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(6):1153-65. Doi: 10.1111/bjd.14768
 24. Staevska M, Popov T. A, Kralimarkova T. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(3):676-82. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
 25. Giménez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009;23(9):1088-91. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x
 26. Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193(4):324-7. Doi: 10.1159/000246281
 27. Parameters JTFoP. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2000;85(6 Pt 2):521-44.
 28. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C. EAACI/GA²-LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64(10):1427-43. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x
 29. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2010;20(5):386-90.
 30. Pollack Jr C. V, Romano T. J. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Annals of emergency medicine*. 1995;26(5):547-51. Doi: 10.1016/s0196-0644(95)70002-1
 31. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76(4):295-7. Doi: 10.2340/0001555576295297
 32. Beno S. M, Nadel F. M, Alessandrini E. A. A survey of emergency department management of acute urticaria in children. *Pediatric emergency care*. 2007;23(12):862-8. Doi: 10.1097/pec.0b013e31815c9dac
 33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205. Doi: 10.2340/00015555-0240
 34. Kemp S. F, Lockey R. F, Simons F. E. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63(8):1061-70. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01733.x
 35. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy*. 2001;56(5):456-7. Doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005456.x
 36. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Archives of Dermatology*. 2001;137(1):99-100.
 37. Lin R. Y, Curry A, Pesola G. R. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med*. 2000;36(5):462-8. Doi: 10.1067/mem.2000.109445
 38. Bromm B, Scharein E, Darsow U. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neuroscience letters*. 1995;187(3):157-60. Doi: 10.1016/0304-3940(95)11362-z
 39. Novák Z, Yáñez A, Kiss I. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(5):493-8. Doi: 10.1111/pai.12555
 40. Pampura A, Papadopoulos N, Špičák V. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *International archives of allergy and immunology*. 2011;155(4):367-78. Doi: 10.1159/000321181
 41. Gupta S. K, Kantesaría B, Banfield C. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64(2):174-84. Doi: 10.1111/j.1365-2125
 42. Meltzer E. O, Scheinmann P, Rosado Pinto J. E. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatric allergy and immunology*. 2004;15(3):253-60. Doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00167.x
 43. Schwarz E. B, Moretti M. E, Nayak S. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*. 2008;31(9):775-88.
 44. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reproductive*

BÖLÜM 38

KRONİK SPONTAN ÜRTİKER-ANJİYOÖDEM

Aylin KONT ÖZHAN¹

GİRİŞ

Kronik ürtiker (KÜ), altı haftadan uzun süren ve haftanın çoğu günü tekrarlayan ürtiker, anjiyoödem veya her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyaranlar varlığında ortaya çıkan klinik tablo "kronik uyarılabilir ürtiker" (KUÜ), bir uyarının saptanmadığı klinik tablo ise "kronik spontan ürtiker" (KSÜ) olarak sınıflandırılır (Tablo 1) (1-3). KÜ hastalarının yaklaşık %40'ında aynı zamanda eşlik eden anjiyoödem epizodları bildirilirken, %10'unda sadece anjiyodem vardır (4). KSÜ çoğu durumda ortalama 2-5 yıl süren kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla birlikte KSÜ hastalarının yaklaşık %20'si 5 yıldan daha fazla sürebilmektedir (5). KSÜ'nün patogenezi ile ilgili çeşitli teoriler olmasına rağmen hiçbir netlik kazanmamıştır (4). KSÜ etiopatogenezinde enfeksiyonlardan otoimmüniteye kadar uzanan spektrumda birçok hastalık araştırılmaktadır (6). Altta yatan belirli bir nedenin

bulunamaması, semptomların öngörülemez seyri, hastalık yükü ve onaylanmış standart tedavilerin pek çok hastada etkinliğinin olmaması hem hasta hem de hekimler açısından önemli sorun teşkil etmektedir (1).

Tablo 1. Kronik ürtiker için önerilen sınıflandırma

Tip	
Kronik Spontan Ürtiker	Bilinmeyen veya bilinen* bir nedene bağlı gelişen ve >6 haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjiyoödem varlığı
Kronik Uyarılabilir Ürtiker	Semptomatik dermografizm Soğuk ürtiker Gecikmiş basınç ürtikeri Solar ürtiker Sıcak ürtiker Vibratuar ürtiker Kolinerjik ürtiker Kontakt ürtikeri Akuajenik ürtiker

*Örneğin; tip I otoimmünite (otoalerji) ve tip IIb otoimmünite (mast hücre aktive edici antikorlar aracılığıyla)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., aylinkont@hotmail.com



dir. İkinci kuşak AH'ler, hem çocuklarda hem de erişkinlerde ilk tercih edilen farmakolojik ajandır. Ancak AH'ler ile çoğu hastada yeterli yanıt alınmamaktadır. Bu nedenle alternatif ve onaylanmış yeni terapötik seçeneklere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021 Sep 18. Doi: 10.1111/all.15090.
2. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-565.
3. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-1277.
4. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):33-52. Doi: 10.1016/j.iac.2013.09.012.
5. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1097-1106. Doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.013
6. Başkan EB. Etiology and Pathogenesis of Chronic Urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2015;8(1).
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
8. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-330.
9. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:196-205.
10. Sánchez-Borges M, Asero R, et al. WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125-147.
11. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1772-1781.
12. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, et al. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res*. 2017;6:1095. Doi: 10.12688/f1000research.11546.1.
13. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:387-396.
14. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:343-348.
15. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65:78-83.
16. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:168-171.
17. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol*. 2004;31(5):376-382.
18. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50:82-98.
19. Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:112-117.
20. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-1313. Doi:10.1016/j.jaci.2012.01.043
21. Kiyici S, Gul OO, Baskan EB, et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):603-607.
22. Meneghetti R, Gerarduzzi T, Barbi E, Ventura A. Chronic urticaria and coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2004 Mar;89(3):293.
23. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):103-108. Doi:10.1001/archdermatol.2011.682
24. Auger F, Gunera-Saad N, Bensaid B, et al. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*. 2011;21(3):349-353.
25. Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Oct;125(4):380-387. Doi:10.1016/j.anai.2019.08.465
26. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015; 172:1294-1302.
27. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynec A, Kita H, Clark P, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44:1053-1060.
28. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jun 6;20(8):31. Doi: 10.1007/s11882-020-00929-1



29. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, et al. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):337-341. Doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x.
30. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):665-672.
31. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, et al. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1386-1391.
32. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777-787. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
33. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333. Doi:10.1159/000507218
34. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. Diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria –what to test and why? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2274-2283.
35. Arshi S, Babaie D, Nabavi M, et al. Circulating level of CD4+CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2014;53(12):e561-566.
36. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):469-474. Doi: 10.1111/jdv.12124.
37. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019 Aug 15;45(1):101. Doi: 10.1186/s13052-019-0695-x
38. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, et al. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more: *Taylor & Francis*; 2016.
39. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioka S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010;65:649-656.
40. Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:983-986.
41. Nishimura K, Kuzume K, Kagata Y. Evaluation of dysfunction in blood coagulation in children with urticaria. *Allergy*. 2016;65:118-122.
42. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013; 68: 27-36.
43. Oztas P, Onder M, Gonen S, et al. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei Med J*. 2004;45:392-395.
44. Aydoğan K, Karadoğan SK, Akdag I, et al. HLA class I and class II antigens in Turkish patients with chronic ordinary urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31: 424-429.
45. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M: Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150:41-50.
46. Zuberbier T, Maurer M: Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:141-7.
47. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-616.
48. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67:1465-1474.
49. Church MK, Kolkhir P, Metz M, et al. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-247. Doi:10.1111/imr.12632
50. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, et al. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. *Eur J Dermatol*. 2019;29:627-635.
51. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, et al. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2018;73:1946-1953.
52. Ozkaya-Bayazit E, Demir K, Ozguroglu E, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134:1165-1166.
53. Wedi B, Wagner S, Werfel T, et al. Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116:288-294.
54. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and Helicobacter pylori. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:440-442.
55. Kohli S, Mahajan VK, Rana BS, et al. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients with versus without subclinical Helicobacter pylori infection: a cross-sectional study of 150 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:114-120.
56. Sadighha A, Shirali R, Zahed GM. Relationship between Helicobacter pylori and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:198-199.
57. Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol*. 2000;39:446-452.



58. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites-a systematic review. *Allergy*. 2016;71:308-322.
59. Maurer M, Gimenez-Arnau A, Ensina LF, et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100460.
60. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:641-647.
61. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, et al. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:51.
62. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmüne comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1196-208.
63. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, et al. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmüne thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72:1440-1460.
64. Shalom G, Magen E, Dreier J, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177.
65. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, et al. The WAO White Book on Allergy (2013 Update). *World Allergy Organization*, Milwaukee, Wisconsin, 2013.
66. Kim BR, Yang S, Choi JW, et al. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: a nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018;45:10-16.
67. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:197-204.
68. Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, et al. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9856843.
69. Folci M, Heffler E, Canonica GW, et al. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:561510.
70. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2011;66:428-433.
71. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-reactive protein levels with severity of chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2014;59:636.
72. Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, et al. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1386-1391.
73. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:318-325.e5.
74. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, et al. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:460-466.
75. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-780.
76. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy*. 2018;73(1):251-255.
77. Weller KG, Magerl M, Tohme M, et al. Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-1192.
78. Baiardini I, Braidò F, Bindeslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2011;66:840-844.
79. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-2016.
80. Kocaturk E, Weller K, Martus P, et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:419-425.
81. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67:1289-1298.
82. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1710-1713. Doi:10.1016/j.jaci.2017.04.050
83. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-1372. Doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1076
84. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339(8801):1078-1080. Doi:10.1016/0140-6736(92)90666-Q
85. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:245-251.
86. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth-low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria –factor fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;31(4):650-655.



87. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(6):484-487.
88. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):116-126.
89. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):362-369. Doi:10.1097/ACI.0b013e32833c79d7
90. Zheleznov S, Urzhumtseva G, Petrova N, et al. Gastritis can cause and trigger chronic spontaneous urticaria independent of the presence of *Helicobacter pylori*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(4):246-251. Doi:10.1159/000487669
91. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):344-348. Doi:10.1016/j.anai.2016.01.016
92. Chow SK: Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy.* 2012;2:149-160.
93. Harmanlı K, Uysal P, Arga M, et al. Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology position paper: Diagnosis and management of urticaria. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16 (2):97-122.
94. Cömert Erkinç A: Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol- Special Topics.* 2015;8:67-75.
95. Makris M, Maurer M, Zuberbier T: Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:2511-2519.
96. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26(2):133-139. Doi:10.1002/hup.1184
97. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. *J Dermatol Sci.* 2017;87(1):60-69.
98. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324-327.
99. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to- treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):676-682. Doi:10.1016/j.jaci.2009.11.047
100. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):672-679.
101. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1088-1091. Doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x
102. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1153-1165. Doi:10.1111/bjd.14768
103. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:337-342.
104. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75. Doi:10.1038/jid.2014.306
105. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-935. Doi:10.1056/NEJMo a1215372
106. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750. Doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1342
107. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567. Doi:10.1016/j.jaci.2011.06.010
108. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, et al. Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-wor-



- Id evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38-45. Doi:10.1007/s12016-020-08794-6
109. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210-212. Doi:10.1111/bjd.16379
 110. Kocatürk E, Deza G, Kızıltaç K, et al. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):360-364. Doi:10.1159/000491530
 111. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the Treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):45-52.
 112. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509-518. Doi:10.1038/sj.bjp.0707002
 113. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705-709. Doi:10.1016/j.jaad.2006.04.078
 114. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:586-599.
 115. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64(10):1427-1443. Doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x
 116. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):752-754. Doi:10.1016/j.jaci.2006.12.658
 117. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(3):253-258. Doi:10.1016/j.anai.2009.12.007
 118. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Povesi Dascola C, Agostinis F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:268-272.
 119. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:450-457.
 120. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):493-498. Doi:10.1111/pai.12555
 121. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):222-230. Doi:10.2500/aap.2017.38.4050
 122. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(5):534-540. Doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02810.x
 123. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(3):253-260. Doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00167.x
 124. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, et al. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(4):367-378. Doi:10.1159/000321181
 125. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):55-61. Doi:10.1111/pai.12460
 126. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:434-438.
 127. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:409-413.
 128. Saini SS. Urticaria and anjioedema. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Heir RE. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Vol.1, Ch.36 8th ed. Elsevier Inc. Philadelphia, USA, 2014. p.575-587.
 129. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy*. 2013;68:229-235.
 130. Zuraw BL. Urticaria and anjioedema. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA. *Pediatric Allergy Principles and Practice*. Ch.52 3th ed. Elsevier Inc. New York, USA, 2016. p.458-466.
 131. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:663-668.

BÖLÜM 39

KRONİK ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEM ETYOLOJİ

Melike ŞENER¹

GİRİŞ

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), altı hafta veya daha uzun bir süre boyunca tekrarlayan ürtiker (kurdeşen olarak da adlandırılır), anjiyoödem veya her ikisinin varlığı ile tanımlanır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar, ortalama iki ila beş yıl içinde çoğu hastada kendi kendini sınırlar(1).

Anjiyoödem, interstisyel dokulara sıvı ekstrasvazasyonu ile gelişen, kendi kendini sınırlayan, lokalize subkutan (veya submukozal) ödemdir. Anjiyoödem izole olarak, ürtiker ile birlikte veya anafilaksin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir(2).

KRONİK ÜRTİKER ETYOLOJİ

Kronik spontan ürtikerin etiyolojisi net belirlenmemiştir. En çok desteklenen hipotez, bazofillerden ve mast hücrelerinden histamin salınımını aktive etmek için IgE ve/veya IgE reseptörlerini hedefleyen otoantikorları içeren otoimmün fonksiyon bozukluğu ile ilgili olmasıdır(3).

KSÜ çeşitli atopik ve otoimmün bozukluklarla ilişkilidir. Veriler çelişkili olsa da, malignitelerle olası bir ilişki vardır(3).

ALERJİK HASTALIKLAR

1 milyondan fazla İsrailli ergen üzerinde yapılan geniş bir kohort çalışmasında, gıda alerjisi, alerjik rinit, kronik rinosinüzit, atopik dermatit ve astım dahil olmak üzere atopik bozukluklarla güçlü ilişkiler gösterilmiştir. Bu ilişkiler yetişkin popülasyonunda incelendiğinde bunun yerine, otoimmün hastalıklarla artmış ilişki saptandı (1).

KSÜ'li hastaların %40'a kadarı, pozitif bir oto-log serum cilt testi (ASST) gösterir, bu sayede hastanın dermise enjekte edilen serumu ürtikeri indükleyebilir. KSÜ'li hastaların üçte birinde ayrıca serumda anti-FceRIa (bir IgE reseptörü) veya anti-IgE otoantikorlarını test eden pozitif bir bazofil histamin salınım testi (BHRA) vardır(4).

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, drmlksnr@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(1): 129–135. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.034
2. Grumach AS, Veronez CL, Csuka D, et al. Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis. *Frontiers in immunology*. 2021;12: 785736. doi:10.3389/fimmu.2021.785736
3. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI task-force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1): 27–36. doi:10.1111/all.12056
4. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *The British journal of dermatology*. 1999;140(3): 446–452. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02707.x
5. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(5): 1307–1313. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.043
6. Kim YS, Han K, Lee JH, et al. Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy, asthma & immunology research*. 2017;9(4): 373–377. doi:10.4168/aaair.2017.9.4.373
7. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, et al. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2009;103(6): 496–501. doi:10.1016/S1081-1206(10)60266-9
8. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5(5): 408–412. doi:10.1097/01.all.0000182546.83465.5a
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7): 1393–1414. doi:10.1111/all.13397
10. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *The British journal of dermatology*. 1990;123(4): 453–456. doi:10.1111/j.1365-2133.1990.tb01449.x
11. Kozel MMA, Bossuyt PMM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(3): 409–416. doi:10.1067/mjd.2003.142
12. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, et al. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. 2018;73(7): 1562–1566. doi:10.1111/all.13434
13. Hsu M-L, Li L-F. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *The British journal of dermatology*. 2012;166(4): 747–752. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10733.x
14. Ohn MH, Wadhwa R. *Angioneurotic Edema*. [Online] StatPearls. 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809446>
15. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *The World Allergy Organization journal*. 2021;14(6): 100533. doi:10.1016/j.waojou.2021.100533
16. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, et al. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2021;6(3): 394–403. doi:10.1002/lio2.555
17. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15): 1547–1559. doi:10.1056/NEJMoA0801317
18. Ricketti AJ, Cleri DJ, Ramos-Bonner LS, et al. Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2007;98(4): 397–401. doi:10.1016/S1081-1206(10)60889-7
19. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9225): 213–217. doi:10.1016/S0140-6736(00)02483-1
20. Ottomeyer C, Hennerici MG, Szabo K. Raising awareness of orolingual angioedema as a complication of thrombolysis in acute stroke patients. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(3): 307–308. doi:10.1159/000201558
21. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(9): 60. doi:10.1007/s11882-017-0729-7
22. Turcu AF, White JA, Kulaga ME, et al. Calcium channel blocker-associated small bowel angioedema. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(4): 338–341. doi:10.1097/MCG.0b013e31815cf6b9
23. Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009;43(4): 772–776. doi:10.1345/aph.1L527
24. Mackenzie M, Wood LA. Lingual angioedema associated with everolimus. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2010;49(1): 107–109. doi:10.3109/02841860903246599
25. Micozzi MS, Pribitkin EA. Common herbal remedies, adverse reactions, and dermatologic effects. *Skinmed*. 8(1): 30–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839422>
26. Brix ATH, Boysen HB, Weller K, et al. Patient-reported Outcome Measures for Angioedema: A Literature Review. *Acta dermato-venereologica*. 2021;101(5): adv00456. doi:10.2340/00015555-3807

BÖLÜM 40

ÜRTİKER TANI TESTLERİ

Metin KEREN¹

GİRİŞ

Ürtiker genel popülasyonun %20 sini hayatının herhangi bir döneminde etkileyebilen sık bir hastalıktır. Ürtikerli hastaya yaklaşımın temelini akut ve kronik ürtiker ayırımı oluşturur. Haftanın çoğu gününde, tekrarlayan semptom ve bulguları olan ve 6 haftadan uzun süren ürtiker kronik ürtiker olarak tanımlanır. Akut ürtiker ise 6 haftadan kısa süre hastayı etkileyen ürtikerdir. Lezyonlar aynıdır. Yeni başlangıçlı ürtikerlerin 2/3 ü ise akut ürtikerdir ve genellikle kendini sınırlar (1).

AKUT ÜRTİKERDE TANI TESTLERİ

Ürtikerde etiyolojiye yönelik tanı testlerinin kullanılmasının temelini öykü ve muayene bulguları oluşturur. Fakat akut ürtikeri olan hastaların altta yatan bir hastalığı düşündürecek öykü ve muayene bulguları yoksa genellikle testler normal bulunur (2).

Akut ürtiker; viral veya bakteriyel enfeksiyonlar sırasında veya takiben izlenebilir. Muayene ve

kllinik bulgular da bu durumu destekler ise bu enfeksiyonları dökümente etmek için gerekli testler istenebilir. Özellikle çocukluk çağındaki akut ürtiker de enfeksiyonlar hastaların %50-80'inde gösterilmiştir (3-4). Koronavirüs 2019 (covit-19) enfeksiyonu sırasında ilk başvuru semptomu ve bulgusu akut ürtiker olabilir (5). Klinik olarak şüphe varsa covit-19'a yönelik tanı testlerinin istenmesi bu hastalarda uygun olur.

Antihistaminiklere dirençli ürtiker olgularında azitromisin ile tedaviye yanıt alınmış ve bu olgular da mycoplasma pneumonia enfeksiyon varlığı gösterilmiştir (6). Parazitik enfeksiyonlarda genellikle akut ve kendini sınırlayan ürtiker ve eozinofiliye neden olabilir. Endemik bölgelere yolculuk yapan eozinofilinin eşlik ettiği hastalarda gaitada parazit testlerinin ve diğer tanısal testlerin yapılması gerekebilir.

Akut ürtiker aynı zaman da Immünglobulin E (Ig E) aracılı tip 1 alerjik reaksiyonların bir komponentidir. Özellikle antibiyotikler ilk sırada olmak

¹ Uzm. Dr., Başasistan, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin İmmünoloji ve Allerji Kliniği, metinkeren@gmail.com



Güneş ışığına maruz kalındığında ortaya çıkan solar ürtikeri dökümente etmek için ise normalde örtülü cildin UVA (6 J/cm²), UVB (60 mJ/cm²) ve görünür ışığa (projektör) maruz kalması ile yapılan provokasyon testleri kullanılabilir. Vibratuar ürtiker için vortex karıştırıcı 10 dakika cilde temas ettirilir ve takiben ürtiker gelişimi gözlenir (19).

SONUÇ

Akut ürtikerde hastaların öykü ve muayene bulgularında altta yatan bir hastalığı desteklemiyorsa testler normal bulunur. Bu aşamada önemli olan öncelikle hastanın tedavisidir. Daha sonra tanısal testler için hastanın değerlendirilmesi daha önemlidir.

Kronik spontan ürtikerde tam kan sayımı, ESR ve/veya CRP bakılabilir. Eğer altta yatan hastalığı düşündürecek bulgular veya ayırıcı tanı için ürtikeryal vaskülit gibi hastalıklar düşünülürse bunlara yönelik testler istenebilir. Etiyolojide allerjiyi düşündüren bulguları olan hastalarda buna uygun testler istenebilir.

Anti-TPO ve Ig E kronik ürtikeri takip eden özel merkezlerde istenebilir ve otoimmün kronik ürtiker tip2b için yol gösterici olabilir.

Kişiselleştirilmiş hastaya özel yaklaşım ürtikerde tanı testlerinin temelini oluşturur.

KAYNAKLAR

- Grattan E.H.C. Saini S.S. Urticaria and angioedema without Weals. In: Middleton's Allergy Essentials, O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A (Eds), Elsevier, China, 2017, p250.
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med. 2002;346(3):175.
- Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. Allergy Asthma Proc 2014; 35:295.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. Allergy Asthma Proc 2016; 37:18.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020; 183:71.
- Wu CC, Kuo HC, Yu HR, et al. Association of acute urticaria with Mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized children. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103:134.
- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med 2004; 140:1001.
- Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 2002; 23:201.
- Grattan CE, Humphreys F, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007; 157:1116.
- Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. World Allergy Organ J 2012; 5:S1.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009; 64:1417.
- Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema; part II: chronic urticaria/angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85 Suppl (6 pt 2):525-.
- Zuberbier T., Latiff A.H.A., Abuzakouk M. et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria Allergy 2022 Mar;77(3):734-766.
- Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8:318.
- Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. Allergy 2018; 73:940-.
- Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda otolog plazma deri testinin değerlendirilmesi. Br J Dermatol 2011; 165:1205.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007; 37:631.
- Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria. Helicobacter 2019; 24:e12661.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy 2016; 71:780.

BÖLÜM 41

KRONİK ÜRTİKERDE GÜNCEL TEDAVİLER VE BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ

Tuğba Songül TAT¹

TEDAVİNİN AMACI

Kronik ürtiker (KÜ) tedavisinde amaç tam düzelmedir. Tam düzelme ile, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan 7 günlük ürtiker aktivite skorunun (ÜAS7) 0 olması, hastanın yaşam kalitesinin normale dönmesi, yani tam kontrol kastedilmektedir. Bu tam düzelme oluncaya kadar hastayı güvenli ve etkin bir biçimde tedavi etmek önemlidir.

KÜ’de altta yatan bir nedenin varlığı mutlak araştırılmalıdır. Eğer bulunabiliyorsa, bu neden ortadan kaldırılarak hastalığın iyileşmesi sağlanmalıdır. Ek olarak KÜ’i tetikleyen nedenlerin bulunup, önlenmesiyle, hastalık aktivitesi azaltılmaya çalışılmalıdır (1).

KÜ’de, spontan düzelme ve hastalığın aktivitesinde zamanla değişkenlik söz konusu olabilmektedir. Bu durumlar da göz önüne alınarak, tedavide ‘gerektiği kadar çok fakat mümkün olduğunca az’ terimi, klavuzlarda ifade edilmektedir (1). Tedavi

planlanması yaparken, tedaviye bağlı yan etkileri en az, semptom kontrolü ve yaşam kalitesindeki iyileşmeyi de en üst seviyede tutmak amaçlanmalıdır. Bu açıdan hastalar yakın takip edilmelidir.

ALTTA YATAN NEDENLERİN BELİRLENMESİ VE ORTADAN KALDIRILMASI

KÜ’ de altta yatan nedenlerin belirlenebilmesi, tetikleyicilerin tespiti ve bunları ortadan kaldırılması son derece önemlidir ancak çoğu hastada bu mümkün olamamaktadır (1).

İlaçlar: Ürtikere neden olabileceği gibi, var olan ürtikerin şiddetini de artırabilir. Bu nedenle hastaların kullandıkları ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır, etkisi tespit edilen ilaçlar kesilmeli veya değiştirilmelidir. En sık KÜ’e neden olan ajanlar non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve asetil salisilik asittir.

Fiziksel tetikleyiciler: KÜ alt gruplarından olan uyarılabilir ürtiker açısından hastalar değerlendiril-

¹ Doç. Dr. İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları, Gaziantep Medical Park Hastanesi, İmmünoloji-Alerji Ünitesi, tugbasongultat@gmail.com



Tüm antihistaminikler düşük dozlarda anne sütüne geçmektedir. Ancak anne sütüne geçen eski 1. nesil H1-antihistaminiklerden dolayı bebekte sedasyon geliştiğinden, 2. nesil H1-antihistaminiklerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Çocuklarda tedavi

1. kuşak H1 antihistaminiklerle deneyim ve güvenli olduğuna dair veri daha fazladır. Bazı 2. kuşak H1 antihistaminiklerin 6 aydan küçük bebeklerde kullanımı için bazı ülkelerde lisans mevcut değildir. Bu nedenlerle 1. kuşak H1 antihistaminikleri çocuklarda tercih eden klinisyenler vardır ancak ilk basamak tedavide 2. kuşak H1 antihistaminik tedaviler önerilmektedir (1,2). 1. Kuşak H1 antihistaminik tedavilerin sedasyon etkilerinin yüksek olması, uyku kalitesini ve öğrenmeyi bozması bilinen yan etkilerdir (54).

2. kuşak H1 antihistaminiklerden setirizin, bilastin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin loratadin, ve rupatadinin çocuklarda etkin ve güvenli olduğuna dair çalışmaları bulunmaktadır (55-60). Ülkemizde şu anda bu antihistaminiklerin, bilastin hariç, şurup formu mevcuttur.

KÜ'li çocuklarda yaş ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak erişkindeki tedavi algoritması uygulanması önerilmektedir. Yine ek olarak antihistaminiklerin yüksek dozda çocuklarda kullanılmasına ilişkin net veri olmamasına rağmen, kullanılması klavuzlar tarafından önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisinin çocuklarda sadece çok kısa olarak kullanılması önerilmektedir (1,2).

Omalizumabın güvenliği ve etkililiği çocuklarda gösterilmiştir (61). 6 yaşın üzerine güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

SONUÇ

KÜ tedavisinde minimum ilaçla, maksimum hayat kalitesi hedeflenmelidir. Bu hastalığın seyrinde hastalığın aktivitesi zamanla değişmekte ve spon-

tan düzelme olabilmektedir. Bu nedenlerle hastalar ilaç gereksinimi, ilacın dozu ve tedavi basamağı açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Latiff A, Hamzah A, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, et al. The international EAACI/GA²LEN/Euro-GuidDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021;Epub ahead of print.
2. Göncü EK, Aktan Ş, ATAKAN ZN, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2016;50(3):82-98.
3. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. British Journal of Dermatology. 1981;104(4):369-81.
4. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki B. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta dermato-venereologica. 1995;75(6):484-7.
5. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth—low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria—fact or fiction? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31(4):650-5.
6. Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A. BSA-CI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Wiley Online Library; 2015.
7. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2010;10(4):362-9.
8. Henz B, Zuberbier T. Causes of urticaria. Urticaria: Springer; 1998. p. 19-38.
9. Grattan C, Francis D, Barlow R, Greaves M, Slater N. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. The Lancet. 1992;339(8801):1078-80.
10. Grattan C, O'Donnell B, Francis D, Niimi N, Barlow R, Seed P, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. British Journal of Dermatology. 2000;143(2):365-72.
11. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2019;25:115.
12. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. Allergy.



- 2009;64(4):605-12.
13. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011;26(2):133-9.
14. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wallace AA, Stupienski III RF, Guinasso Jr PJ, Lynch Jr JJ. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circulation Research*. 1995;76(1):110-9.
15. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. Expert opinion on pharmacotherapy. 2013;14(18):2511-9.
16. Rubini N, Ensina L, Silva E, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergologia et immünopathologia*. 2019;47(6):515-22.
17. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
18. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72(4):519-33.
19. Chang TW, Chen C, Lin C-J, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):337-42. e2.
20. Menzella F, Ferrari E, Ferrucci SM, Lombardi E, Alfano S, Bonavita O, et al. Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):499-507.
21. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):288-90.
22. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38.
23. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509-18.
24. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacummo A, Siri L, Condorelli M. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab*. 1988;18(1):53-9.
25. Loria M, Loria MP, Dambra P, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacology and immünotoxicology*. 2001;23(2):205-13.
26. Kessel A, Toubi E. [Extended cyclosporine-A-treatment for severe chronic urticaria]. *Harefuah*. 2006;145(6):411-4, 71.
27. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):924-5.
28. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-99.
29. Toubi E, Bamberger E, Kessel A. Prolonged cyclosporin-A treatment for severe chronic urticaria. *Allergy*. 2003;58(6):535-6.
30. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3).
31. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.
32. Dorman SM, Jr., Regan SB, Khan DA. Effectiveness and safety of oral tacrolimus in refractory chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):2033-4.e1.
33. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):767-70.
34. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):90-5.
35. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in anti-histamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601-6.
36. Koseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1:9.
37. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):268-70.



38. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol*. 2006;142(10):1337-42.
39. Orden RA, Timble H, Saini SS. Efficacy and safety of sulfasalazine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(1):64-70.
40. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J*. 2004;34(4):182-6.
41. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1321-32.
42. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
43. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1389-91.
44. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Treatment of chronic spontaneous urticaria with benralizumab: Report of primary endpoint per-protocol analysis and exploratory endpoints. *Allergy*. 2021;76(4):1277-80.
45. Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018;16(4):477-8.
46. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church M, Bergmann K. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2017;32(3):e112-e3.
47. Sabag D, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church M, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(7):799-804.
48. Maurer M, Khan DA, Komi DEA, Kaplan AP. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1067-78.
49. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reproductive Toxicology*. 2008;26(1):19-23.
50. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy. *Drug safety*. 2008;31(9):775-88.
51. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr., Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPE-CT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.
52. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(4):145-6.
53. Gemicioğlu B, Yalcin AD, Havlucu Y, Karakaya G, Özdemir L, Keren M, et al. Country-based report: the safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(5):2516-23.
54. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66.
55. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbés M, Valiente R. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):493-8.
56. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):222-30.
57. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(5):534-40.
58. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spičák V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(4):367-78.
59. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(3):253-60.
60. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):55-61.
61. Fu Z, Xu Y, Cai C. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(10):1350-8.
62. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250-63.

BÖLÜM 42

İLAÇLARA BAĞLI ANJİÖDEM

Neyran ŞERBETÇİ¹

GİRİŞ

Anjiödem; vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı sonucu gelişen, derin dermal, subkutan ve/veya mukozal ödem ile karakterizedir(1,2). Yüzde, dudaklarda ve dilde şişlik belirgindir. Ekstremitelerde, larinks, genital bölge ve gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir(3). Solunum sistemi tutulumu olduğunda yaşamı tehdit edebilir(4). Son yıllarda pek çok farklı ilacın kullanımı ile birlikte anjiödem yol açabilen ilaçların çeşitliliği artmıştır. Beta laktam antibiyotikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve diğer antibiyotikler anjiödem en sık yol açan ilaç gruplarıdır(5–7).

İlaç ilişkili anjiödemde, vakaların yaklaşık %50'sinde ürtiker eşlik edebilir ve yaşamı tehdit edici anafilaksi bulgusu olabilir(2).

İlaç ilişkili anjiödem gelişimi, mast hücre aracılı ve bradikinin aracılı mekanizma ile veya mekanizması tam olarak bilinmeyen yollarla ortaya çıkabilir(8,9).

Anjiödem tiplerinin ayrımı, alta yatan nedenin, mekanizma ve tedavilerin birbirinden farklı olması nedeniyle önemlidir.

MAST HÜCRE ARACILI ANJİÖDEM

Mast hücre aracılı anjiödem, mast hücresi ve bazofillerden histamin ve diğer mediatörlerin salınımı nedeniyle oluşur. Bradikinin ilişkili anjiödemde göre daha hızlı ortaya çıkar, 24- 48 saatte geriler. Genellikle kaşıntı ve/veya ürtiker ile birlikte görülür(10). Alerjik veya psödoalerjik reaksiyonlar sonucu olarak ortaya çıkabilir(11).

İmmünglobulin E (IgE) İlişkili Anjiödem (Alerjik Anjiödem)

İlaç ilişkili mast hücre aracılı anjiödem en sık formudur. Mast hücrelerinin, daha önceden duyarlanılmış bir ilaca yanıt olarak IgE aracılı degranülasyonu, histamin ve diğer mediatörlerin salınımı sonucu oluşur (tip 1 hipersensitivite)(7). En sık beta

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD., neyranozcan@yahoo.com



yonunda daha büyük rol oynar. Bu nedenle DPP4 inhibitörü kullanılırken anjiyödem açısından dikkatli olunmalıdır(23).

Fibrinolitik Ajanlar

Akut iskemik inme ve tromboz nedeniyle streptokinas ve alteplaz ile tedavi edilen hastalarda anjiyödem bildirilmiştir(40,41). Fibrinolitik ajanlar ile görülen anjiyödemin; kininleri, kompleman sistemini ve fibrinolitik sistemi birbirine bağlayan temas sisteminin aktivasyonu sonucu oluştuğu ve bradikinin aracılı anjiyödem olduğu düşünülmektedir(42).

Anjiyödem Mekanizması Bilinmeyen İlaçlar

Kalsiyum kanal blokerleri, cilt ve ince bağırsak mukozasında anjiyödem ile ilişkilendirilmiştir ancak mekanizması bilinmemektedir(43,44).

Anjiyödem bildirilen ancak mekanizması tam olarak bilinmeyen diğer ilaçlar; sirolimus, everolimus, amiodaron, metoprolol, ripseridon ve etanercept ve diğer biyolojik ajanlardır(45–50).

KAYNAKLAR

1. Lerch M. Drug-Induced Angioedema. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97: 98–105.
2. Inomata N. Recent Advances in Drug-Induced Angioedema. *Allergology International*. 2012;61: 545–557. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0493>.
3. Leeyaphan C, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, et al. Drug-induced angioedema without urticaria: Prevalence and clinical features. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(6): 685–691. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03489.x>.
4. Kaplan AP, Greaves MW. *Angioedema*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. p. 373–388. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.032>.
5. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014;113(3): 282–289. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2014.06.019>.
6. Bertazzoni G, Spina MT, Scarpellini MG, et al. Drug-induced angioedema: Experience of Italian emergency departments. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;9(4): 455–462. <https://doi.org/10.1007/S11739-013-1007-X>.
7. Stone C, Brown NJ. *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema*. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017. p. 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.006>.
8. Giavina-Bianchi P, Aun M V., Motta AA, et al. *Classification of angioedema by endotypes*. *Clinical and Experimental Allergy*. 2015. p. 1142–1143. <https://doi.org/10.1111/cea.12551>.
9. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Jares EJ, et al. *Angioedema associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016. p. 323–332. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000292>.
10. Busse PJ, Smith T. *Histaminergic Angioedema*. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2017. p. 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.03.001>.
11. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, et al. *Angioedema - An interdisciplinary emergency*. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017. p. 489–496. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0489>.
12. Antúñez C, Martín E, Cornejo-García JA, et al. Immediate Hypersensitivity Reactions to Penicillins and Other Beta-lactams. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12: 3327–3333.
13. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Other NSAIDs: Mechanisms, Clinical Presentation and Management. *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger. 2007; 340–349. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000104211>.
14. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, et al. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Frontiers in Immunology*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03027>.
15. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542): 237–241. <https://doi.org/10.1038/nature14022>.
16. Yuan F, Zhang C, Sun M, et al. MRGPRX2 mediates immediate-type pseudo-allergic reactions induced by iodine-containing iohexol. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;137(January): 111323. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111323>.
17. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2004;24(3): 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.03.001>.
18. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2013;33(2): 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2012.10.008>.
19. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

- Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;68: 1219–1232. <https://doi.org/10.1111/all.12260>.
20. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug – related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2): 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>.
 21. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(5): 1095–1098. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1444>.
 22. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: Patterns of response. *Clinical and Experimental Allergy*. 2011;41(1): 86–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x>.
 23. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(3): 610–615. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.017>.
 24. Kalambay J, Ghazanfar H, Martes Pena KA, et al. Pathogenesis of Drug Induced Non-Allergic Angioedema: A Review of Unusual Etiologies. *Cureus*. 2017;9(8): e1598. <https://doi.org/10.7759/cureus.1598>.
 25. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, et al. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Current Hypertension Reports*. 2017;20(7): 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0859-x>.
 26. Thalanayar PM, Ghobrial I, Lubin F, et al. Drug-induced visceral angioedema. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2014;4(4): 25260. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v4.25260>.
 27. Davin L, Marechal P, Lancellotti P, et al. *Angioedema: a rare and sometimes delayed side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *Acta Cardiologica*. 2019. p. 277–281. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1507477>.
 28. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008;51(6): 1624–1630. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.108.110270>.
 29. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(14): 1637–1642. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1637>.
 30. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature*. *Journal of Clinical Hypertension*. 2017. p. 1377–1382. <https://doi.org/10.1111/jch.13097>.
 31. Elliott WJ. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *Yearbook of Cardiology*. 2012;2012: 45–47. <https://doi.org/10.1016/j.ycar.2012.01.097>.
 32. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation*. 2005;111(3): 315–320. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153269.07762.3B>.
 33. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(5): 495–499. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60288-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60288-8).
 34. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(3): 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.034>.
 35. Telmisartan T, Assessment R. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9644): 1174–1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8).
 36. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2019;285(5): 553–561. <https://doi.org/10.1111/joim.12867>.
 37. White WB, Bresalier R, Kaplan AP, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: A Pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(10): 765–775. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00352.x>.
 38. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(20): 1582–1589. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.34>.
 39. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(9): 1062–1073. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft052>.
 40. Beitzke M, Ottomeyer C, Hennerici MG, et al. Raising Awareness of Orolingual Angioedema as a Complication of Thrombolysis in Acute Stroke Patients. 2009; 307–309. <https://doi.org/10.1159/000201558>.



41. Walls RM, Pollack C V. CASE REPORT Successful Cricot-hyrotomy After Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction : A Report of Two Cases. 2000;(February): 188–191.
42. Agostoni A, Gardinali M, Frangi D, Cafaro C, Conciato L, Sponzilli C, Salvioni A, Cugno M CM. Activation of Complement and Kinin Systems After Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction A Comparison Between Streptokinase and Recombinant. Circulation. 1994; 2666–2671.
43. Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable Amlodipine-Induced Angioedema. 2009;43. <https://doi.org/10.1345/aph.1L527>.
44. Turcu AF, White JA, Kulaga ME, et al. Calcium Channel Blocker-associated Small Bowel Angioedema. 2009;43(4): 338–341.
45. Mahé E, Kreis H. Angioedema in Renal Transplant Recipients on Sirolimus. 2007;2006: 205–209. <https://doi.org/10.1159/000099584>.
46. Mackenzie M, Wood LA. Lingual angioedema associated with everolimus. 2010;(August 2009): 107–109. <https://doi.org/10.3109/02841860903246599>.
47. Burches E, Ferrer M. Amiodarone-induced angioedema Is alternative medicine acceptable in allergology ? 1988; 1199–1200.
48. Tal A Der. Angioedema Following the Intravenous Administration of Metoprolol *. 1990; 1922–1923. <https://doi.org/10.1378/chest.106.6.1922>.
49. Talaei A, Rad SF, Moghani MB, et al. Acquired Angioedema Induced by Risperidone. 2018;12(3): 2016–2018. <https://doi.org/10.17795/ijpbs-4807>.Case.
50. Sendur OF, Turan Y, Berkit IK, et al. Angio-oedema in a Patient Treated with Etanercept for Rheumatoid Arthritis. 2009; 488–490. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00401.x>.

BÖLÜM 43

LENFOMA VE DİĞER MALİGNİTELERİN SEYRİ SIRASINDA GÖRÜLEN ANJİYOÖDEMLER

Selver Seda MERSİN¹

GİRİŞ

İlk kez 1972'de tanımlanan C1-inhibitör (C1-Inh.) eksikliğine bağlı akkiz (kazanılmış) anjiyoödem (C1- Inh.-AAÖ), düşük C1- Inh., C1q, C4 ve C2 seviyeleri ve tekrarlayan anjiyoödem semptomları ile karakterize nadir bir hastalıktır (1). Bir dizi farklı faktör C1- Inh.-AAÖ'ye neden olabilir; genellikle bunlar ürtikeri tetikleyen faktörlerle aynıdır. Bazı ilaçlarla tetiklenebildiği gibi bazı hastalıklara sekonder olarak da görülebilmektedir (2). Mevcut tanı yöntemleri ile etiyolojik nedeni saptanamaz ise idiyopatik kazanılmış anjiyoödem olarak tanımlanmaktadır. Bu bölümde idiyopatik histaminerjik, idiyopatik non-histaminerjik ve ACE inhibitörleri ile ilişkili kazanılmış anjiyoödem tiplerinden bahsedilmeyecektir.

C1- Inh.-AAÖ, aile öyküsü olmayan ve SERPING 1 gen mutasyonu saptanmayan hastalarda görülür. Hastalarda C1- Inh. düzeyi nötralizan antikorlar veya artan tüketim nedeniyle azalmıştır. Bu durum

lenfoproliferatif hastalıklarda, gammapatilerde ve ayrıca otoimmün bozukluklarda görülmektedir (3).

Oldukça nadir görülen C1- Inh.-AAÖ'nün prevalansı net değildir. Genel popülasyondaki prevalansı 1/100,000 ila 1/760,000 arasında değişmektedir (1, 3, 4). Milan'da anjiyoödem merkezine başvuran 752 anjiyoödem hastasının 77'sinde C1- Inh.-AAÖ saptanmıştır (1). Birleşik Krallık'ta 14 merkezde yapılan çalışmada anjiyoödem tanılı hastalar arasında AAÖ sıklığı %6 olarak (5), Çekya'da yapılan çalışmada %8 (4), Danimarka ulusal kohortunda %10 olarak bildirilmiştir (6).

Hastalarda aile öyküsü olmadığı için aile taraması ile tanı konulamamakta; anjiyoödem atakları hastaların kullandıkları ilaçlara bağlanmaktadır. Kompleman düzeyleri de hastalığın seyri sırasında dalgalı seyir gösterdiği için tanı konulması zorlaşmaktadır. Semptom başlangıcından itibaren tanı konulana dek geçen süre 1-5 yıl arasında değişmektedir (1, 4, 5).

¹ Uzm. Dr., Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, drsseda@gmail.com



Traneksamik asit veya danazol gibi tedaviler çoğu hastada etkili olmaktadır. Gereğinde bu tedavilere rağmen atakları devam eden hastalarda düzenli C1 İn. ekstreleri ve plazma kallikreine karşı geliştirilen monoklonal antikor olan lanadelumab tedavileri verilebilir (11, 18). Uzun süreli remisyon altta yatan patofizyolojik mekanizmaya yönelik olarak B hücresi veya plazma hücresi klonlarını hedefleyen tedavi seçenekleri ile elde edilebilir. Özellikle rituksimab tedavisi ile uzun süreli remisyonlar görülmüştür (2, 11).

Hastalık farkındalığı ve tanı yöntemlerinin duyarlılığı arttıkça gelecekte C1- İn.-AAÖ sıklığının artması beklenmektedir. C1- İn.-AAÖ'e özgü onaylı tedaviler olmadığı için, teröpatik algoritmalar oluşturmak için artan hasta deneyimlerinin yayınlanması önemlidir. Klinik verilerin sistematik olarak derlendiği ve tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çok uluslu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(5):1307-1313.
2. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020;37(4):445.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-616.
4. Sobotkova M, Zachova R, Hakl R, et al. Acquired Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: Occurrence, Clinical Features, and Management: A Nationwide Retrospective Study in the Czech Republic Patients. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021;182(7):642-649.
5. Bethune C, Egner W, Garcez T, et al. British Society for Immunology/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network consensus statement on managing non-infectious complications of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(3):328-335.
6. Bygum A, Vestergaard H. Acquired Angioedema - Occurrence, Clinical Features and Associated Disorders in a Danish Nationwide Patient Cohort. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013;162(2):149-155.
7. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):65.
8. Gobert D, Paule R, Ponard D, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*. 2016;95(33).
9. Castelli R, Wu MA, Arquati M, et al. High prevalence of splenic marginal zone lymphoma among patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *British journal of haematology*. 2016;172(6):902-908.
10. Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: A tight relationship. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;87(3):323-332.
11. Shi Y, Wang C. Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. *Clinical Immunology*. 2021;230:108819.
12. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6(1):1-5.
13. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, et al. Acquired Deficiency of the Inhibitor of the First Complement Component: Presentation, Diagnosis, Course, and Conventional Management. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006;26(4):669-690.
14. Trendelenburg M. Autoantibodies against complement component C1q in systemic lupus erythematosus. *Clinical & Translational Immunology*. 2021;10(4):e1279.
15. López-Lera A, Garrido S, Nozal P, et al. Serum complexes between C1INH and C1INH autoantibodies for the diagnosis of acquired angioedema. *Clinical & Experimental Immunology*. 2019;198(3):341-350.
16. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(11):2069-2077.
17. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, et al. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2001;27(4):750-756.
18. Belbèzier A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2490-2491.

BÖLÜM 44

HEREDİTER ANJİOÖDEM

Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU¹

GİRİŞ

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) oldukça nadir görülen tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Anjiyoödem atakları sırasında oluşan şişlik plazmanın derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu gelişir. Bu hastalık kalıtsal özellik gösterir ve otozomal dominant olarak kalıtılır(1). Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi olguların %25'inde aile öyküsü bulunmaz. Bilinen etnik fark yoktur. Her iki cinsde eşit oranda görülen hastalığın tam olarak prevalansı bilinmemekle birlikte 1/50.000 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. (8,9) İlk anjiyoödem atakları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak ortalama başlangıç yaşı 11 yaş (6-15) yaş olarak

kabul edilebilir. İnfantil dönemde ortaya çıkışı ise çok nadirdir. Hastaların %50'sinde anjiyoödem 10 yaşından önce başlar. Çoğu hastada, ergenlik döneminde semptomlarda kötüleşme görülür.(6)

HAÖ hastaları vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilen; ancak en çok ekstremitelerde, yüzde, dilde ve visseral organlarda görülen kaşıntısız anjiyoödem atakları öyküsü ile başvururlar. Daha az sıklıkla, anjiyoödem böbrek, beyin, kalp ve eklemler dahil olmak üzere diğer organları da içerebilir. (2)

Bu hastalarda bir anjiyoödem atağı genellikle ilk 12-36 saat içinde kademeli olarak en üst seviyeye ulaşır ve bunu takip eden 2-5 günde yavaş bir iyileşme izlenir. (3)

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği, ayse63aydogdu@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Nzeako UC, et al. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001.
2. MM Frank, JA Gelfand, JP Atkinson: Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 84:586-593 1976
3. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005 Mar;139(3):379-94.
4. K Bork, Meng G, P Staubach, et al.: Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 119:267-274 2006
5. A Agostoni, M Cicardi: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore).* 71:206-215 1992
6. Burks A.W *Middleton's Allergy Principles and Practice* ninth edition Elsevier
7. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55:935-42
8. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al.: Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100(Suppl 2):S30-40
9. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE et al.: Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:S51-131
10. Venditto C, Jager Z, LoGiudice et al. Pediatric Hereditary Angioedema as a Cause of Acute Compartment Syndrome of the Hand and Forearm: A Case Report *H. Hand (N.Y)* 2017 May;12(3)
11. E Soyak Aytekin , D Çağdaş C Tan et al. Characteristics of patients with C1 esterase inhibitor deficiency: a single center study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;53(2):75-79.
12. Busse PJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021.
13. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:19.
14. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
15. Davis AE III. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 2):S7-S12.
16. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al.: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(1): 129–34
17. H Farkas , I Martinez-Saguer , K Bork International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 2017.
18. Li HH, Busse P, Lumry WR, Frazer-Abel A, Levy H, Steele T, et al. Comparison of chromogenic and ELISA functional C1 inhibitor tests in diagnosing hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:200-5.
19. K Bork , S E Barnstedt, P Koch et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7.
20. Konrad Bork. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul
21. K.Bork, D Gül, G Dewald hereditary angioedema with normal c1 inhibitor in a family with affected women and men *Br J Dermatol* 2006;154:542-5
22. Paula J Busse , Sandra C Christiansen et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1)

BÖLÜM 45

HEREDİTER ANJİYOÖDEMDE GÜNCEL TEDAVİLER

Esra Nur BÜLBÜL¹

GİRİŞ

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) genetik bir hastalık olup günümüzde küratif bir tedavisi bulunmamaktadır (1). Mevcut tedavilerin amacı; atakların önüne geçebilmek, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek ve mortaliteyi azaltmaktır (2,3). Bu bölümde HAÖ tedavi yönetimi; genel bakım ve korunma önlemleri, anjiyoödem ataklarının tedavisi ve profilaktik yaklaşımlar olarak ele alınacaktır.

GENEL BAKIM VE KORUNMA

HAÖ'nün genel bakım ve korunma önlemleri arasında hastaların ve aile fertlerinin eğitimi, aile taraması, muhtemel tetikleyicilerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınılması, ataklarla mücadele planı yer alır (4). Dünyanın pek çok ülkesinde Anjiyoödem Referans ve Mükemmellik Merkezleri (ACARE: Angioedema Centers of Reference Excellence) kurulmuştur. Birinci derece akrabaların tetkik edilmeleri ve hastalık hakkında bilgilendirilmeleri

sağ kalım üzerine etkiye sahiptir (5). Hastalar ve ailelerinin olası tetikleyiciler hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Üst solunum yolu ve dış enfeksiyonlarının erken tanınip tedavi edilmesi, travma, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, östrojen içeren oral kontraseptif ve hormon replasman tedavileri gibi muhtemel tetikleyicilerden kaçınılması oldukça önemlidir (6,7).

ATAK TEDAVİSİ

Tüm hastalar özellikle hava yolu obstrüksiyonu ve ölüme ilerleyebilen en tehlikeli atak tipi olan laringeal atakların erken belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir (8). Hastalara atak tedavisi ve acil eylem planı anlatılmalı, kişiselleştirilmiş yazılı eylem planı oluşturulmalıdır.

HAÖ'de, mast hücre aracılı/ histaminerjik anjiyoödem için kullanılan epinefrin, antihistaminik ve kortikosteroidler gibi standart tedavi modaliteleri etkili değildir. Bu sebeple HAÖ atağında önce hava

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD., BulbulEsraN@gmail.com



yon, myalji, gastrointestinal semptomlar olup artmış dozlarda retina hasarı da bildirilmiştir. Ayrıca renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarı yapılması gerekir. Antifibrinolitik tedavisi altındaki hastalarda altı ayda bir serum üre, kreatinin, kreatinin kinaz, aldolaz, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlil kontrolü ve yıllık oftalmolojik muayene önerilir (10,11).

Ufuktaki Tedaviler

HAÖ'de uzun süreli profilaksi için insan çalışmaları devam eden bazı ilaçlar:

Garadacimab (CSL312): F12a'ya karşı immünglobulin G4 (IgG4) yapılı rekombinant insan monoklonal antikorudur. HAÖ profilaksi tedavisinde faz 2 klinik çalışma aşamasındadır (31).

IONIS-PKK-L_{Rx}: Bradikinin aracılı anjiyoödem için profilaktik amaçlı geliştirilmekte olan prekallikrein aktivitesini inhibe etmek üzere tasarlanmış, ligand-konjuge bir oligonükleotit. Bir faz 1 çalışmasında, IONIS-PKK-L_{Rx} iyi tolere edilmiş ve plazma kallikrein aktivitesini ve seviyelerini doza bağımlı azalttığı gösterilmiş (32). HAÖ'lü katılımcılarda IONIS-PKK-L_{Rx} 'in klinik etkinliğini değerlendirmeye yönelik çift kör plasebo kontrollü bir çalışma (NCT04030598) ve IONIS-PKK-L_{Rx} 'in genişletilmiş çalışması (NCT04307381) sc uzatılmış doz çalışması devam etmekte.

ALN-F12: Çift sarmallı küçük interferans yapan bir RNA inhibitörüdür. Hem hayvan hem ex vivo insan çalışmasında değerlendirilmiş ve tek bir doz uygulamayla F12'de güçlü baskılanma, bradikinin azalmasını ve bu sayede vasküler geçirgenliğin azalmasını sağladığı gözlenmiştir (33).

PHA-022121: Bradikinin B2 reseptörünün oral uygulanan yeni bir küçük molekül antagonisti, uygulamadan 1 saat sonra test edilen tüm dozlarda (oral 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 mg/kg) kan basıncında bradikinin kaynaklı değişiklikleri inhibe ettiği saptanmış. Klinik öncesi deneyim ve modellemelere dayalı olarak bu bileşiğin HAÖ ataklarının önlenmesinde etkili olduğu tahmin edilmekte (34).

KAYNAKLAR

1. Santacroce R, D'andrea G, Maffione AB, et al. *The genetics of hereditary angioedema: A review*. Journal of Clinical Medicine. 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>.
2. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. *The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline*. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. World Allergy Organization Journal. 2018;11(1). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>.
4. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. Original Article US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice. 2013;1(5): 458–467. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.07.002>.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. Allergy. 2022; <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
6. Ricketti AJ, Cleri DJ, Ramos-bonner LS, et al. Case report Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2007;98(4): 397–401. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60889-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60889-7).
7. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent Episodes of Skin Angioedema and Severe Attacks of Abdominal Pain Induced by Oral Contraceptives or Hormone Replacement Therapy. 2000;9343(5). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01526-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01526-7).
8. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. American Journal of Medicine. 2006;119(3): 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>.
9. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department. Western Journal of Emergency Medicine. 2019;20(4): 587–600. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.5.42650>.
10. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021;9(1): 132-150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>.
11. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2010;6(1): 1–13. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.



12. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(2): 308–320. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.025>.
13. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67(12): 1586–1593. <https://doi.org/10.1111/all.12032>.
14. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2011;112(1): 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.034>.
15. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro J, López-Serrano MC, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2013;23(1): 1–6.
16. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;72(2): 300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>.
17. Grant JA, White M V, Li HH, et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012;33(4): 348–353. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3585>.
18. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: An observational study. *PLoS ONE*. 2020;15(3): 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230128>.
19. Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(2): 180–184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x>.
20. Williams AH, Craig TJ. Perioperative Management for Patients with Hereditary Angioedema. *Allergy & Rhinology*. 2015;6(1): ar.2015.6.0112. <https://doi.org/10.2500/ar.2015.6.0112>.
21. Bhardwaj N, Craig TJ. *Treatment of hereditary angioedema: A review (CME)*. *Transfusion*. 2014. p. 2989–2996. <https://doi.org/10.1111/trf.12674>.
22. Yoo SM, Khan DA. Implantable venous access device associated complications in patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(5): 524–525. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.04.003>.
23. Busse PJ, Farkas H, Banerji A, et al. *Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies*. *BioDrugs*. 2019. p. 33–43. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0325-y>.
24. FDA (2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761090s000lbl.pdf (28 Ağustos 2018 tarihinde ulaşılmıştır).
25. Hwang JR, Hwang G, Johri A, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2019;11(17): 1439–1444. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0128>.
26. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. *Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. p. 147–157. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>.
27. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, et al. Frequency of the virilizing effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9: 205. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0205-6>.
28. Széplaki G, Varga L, Valentin S, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(4): 864–869. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1130>.
29. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, et al. Tolerability and Effectiveness of 17- α -Alkylated Androgen Therapy for Hereditary Angioedema: A Re-examination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(5): 948-955. e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.024>.
30. Riedl MA. *Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: A systematic review*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015. p. 281-288.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.01.003>.
31. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, et al. *Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112753>.
32. Ferrone JD, Bhattacharjee G, Revenko AS, et al. IONIS-PKK Rx a Novel Antisense Inhibitor of Prekallikrein and Bradykinin Production. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2019;29(2): 82–91. <https://doi.org/10.1089/nat.2018.0754>.
33. Liu J, Qin J, Borodovsky A, et al. *An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Factor XII (ALN-F12) for the Treatment of Hereditary Angioedema*. 25:255.
34. Lesage ASJ, Knolle J, Marceua F, et al. *PHA-022121, the first-in-class orally active bradykinin receptor B2 antagonist for on-demand and prophylactic treatment of HAE*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 023.

BÖLÜM 46

MASTOSİTOZ

Sinan MERSİN¹

MAST HÜCRESİ

Mast Hücre Fizyolojisi ve Bulunduğu Dokular

Mast hücreleri; kemik iliği ve dalakta bulunan kök hücrelerinden köken alan ama diğer myeloid hücrelerden farklı olarak neredeyse tamamı matürasyonunu çevre dokularda tamamlayan hücrelerdir (1). Kemik iliğinden köken almalarına rağmen burada çok az miktarda bulunurlar ve periferik kanda mast hücreli neoplaziler dışında görülmeleri ve kültürde üretilmeleri zordur. Dış çevre ile temas eden epitelize organlarda ise (deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi) bağ dokusunda perivasküler alanda oldukça fazla sayıda bulunurlar (2). Ayrıca diğer myeloid hücrelerden farklı olarak matürasyonları çoğunlukla yine bu çevre dokularda tamamlarlar. Hatta bazı hayvan çalışmalarında mast hücrelerinin kemik iliği dışında periferik bağ dokularında çoğalabildiği de gösterilmiştir (3, 4).

Yine de insanlarda mast hücrelerin kemik iliği kök hücrelerinden çoğaldığı kabul edilir.

Mast hücrelerinin çoğalması ve gelişimi için esas gerekli olan büyüme faktörü kök hücre faktörü veya diğer ismi ile Stem Cell Factor'dür (SCF). Bu büyüme faktörü mast hücre yüzeyinde bulunan CD117 veya KIT isimli transmembran bir protein reseptöre bağlanarak etkinliğini gösterir ve bu etkileşim sonrası mast hücre içerisinde tirozin kinaz yolağı aktive olur. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu ve matürasyonu gerçekleşir (5, 6). Mast hücre sayısı ve fonksiyonunu ilgilendiren birçok patoloji bu reseptöre fonksiyon kazandıran KIT mutasyonları sonucu ortaya çıkar ve birçok mast hücre hastalığı tedavisi için bu gen bir hedef oluşturur (5, 7). Ayrıca inflammatuar süreçlerde oluşan sekonder mast hücre artışının sebebi de bağ dokusundaki fibroblastlardan sentezlenen SCF miktarının artışıdır (8, 9).

Mast hücrelerinin normal fizyolojik şartlarda görevleri vücut savunması ile ilişkilidir. Bu görev-

¹ Uzm. Dr., Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, sinanmersin86@msn.com



moterapisi alana kadar bu semptomlar gerilemeyecektir (49-51).

SONUÇ

Mast hücre bozuklukları birçok farklı hastalığı içeren kronik myeloproliferatif hastalık gruplarından birini oluşturur. Bu hastalıklar benzer patogeneze veya genetik özelliklere sahip olsa da prognoz ve tedavi gereksinimi açısından çok geniş bir yelpazeye sahip oldukları unutulmamalıdır. En hafif cilt mastositozundan, mast hücreli lösemiye kadar her bir hasta kendi içinde değerlendirilmeli, gerekli tetkikler ve incelemeler yapılmalı ve hastaların tedavisi bunların üzerine kurulmalıdır. Nadir görülen bu hastalar için alerji ve hematoloji hekimleri gerektiğinde birlikte çalışmalı, gereksiz tedavilerden kaçınmalı ve uygun gördükleri anda tedavi için hastaları tecrübeli merkezlere yönlendirmekten çekinmemelidir. Bütün bunlara ek olarak mastositoz hastalarındaki yapılan yeni genetik modeller ve tedavi seçenekleri ile yakın gelecekte bu hastalara çok daha semptomsuz ve progresyonsuz sağkalımları sağlanması beklenilmektedir.

KAYNAKLAR

- Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. *Progress in allergy*. 1984;34:1-141.
- Gentek R, Ghigo C, Hoeffel G, et al. Hemogenic Endothelial Fate Mapping Reveals Dual Developmental Origin of Mast Cells. *Immunity*. 2018;48(6):1160-1171.e1165.
- Costa JJ, Demetri GD, Harist TJ, et al. Recombinant human stem cell factor (kit ligand) promotes human mast cell and melanocyte hyperplasia and functional activation in vivo. *The Journal of experimental medicine*. 1996;183(6):2681-2686.
- Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nature immunology*. 2011;12(11):1035-1044.
- Columbo M, Horowitz EM, Botana LM, et al. The human recombinant c-kit receptor ligand, rhSCF, induces mediator release from human cutaneous mast cells and enhances IgE-dependent mediator release from both skin mast cells and peripheral blood basophils. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1992;149(2):599-608.
- Smith MA, Court EL, Smith JG. Stem cell factor: laboratory and clinical aspects. *Blood reviews*. 2001;15(4):191-197.
- Finotto S, Mekori YA, Metcalfe DD. Glucocorticoids decrease tissue mast cell number by reducing the production of the c-kit ligand, stem cell factor, by resident cells: in vitro and in vivo evidence in murine systems. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(7):1721-1728.
- Wershil BK, Tsai M, Geissler EN, et al. The rat c-kit ligand, stem cell factor, induces c-kit receptor-dependent mouse mast cell activation in vivo. Evidence that signaling through the c-kit receptor can induce expression of cellular function. *The Journal of experimental medicine*. 1992;175(1):245-255.
- Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(6):440-452.
- Marichal T, Starkl P, Reber LL, et al. A beneficial role for immunoglobulin E in host defense against honeybee venom. *Immunity*. 2013;39(5):963-975.
- Matsuda H, Watanabe N, Kiso Y, et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1990;144(1):259-262.
- Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(5):362-375.
- Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1088:78-99.
- Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-956.
- Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(12):1500-1537.
- Galli SJ, Grimbaldston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(6):478-486.
- Galli SJ, Tsai M, Marichal T, et al. Approaches for analyzing the roles of mast cells and their proteases in vivo. *Advances in immunology*. 2015;126:45-127.
- Reber LL, Marichal T, Galli SJ. New models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends in immunology*. 2012;33(12):613-625.
- Weidner N, Austen KF. Heterogeneity of mast cells at multiple body sites. Fluorescent determination of avidin binding and immunofluorescent determination of chymase, tryptase, and carboxypeptidase content. *Pathology, research and practice*. 1993;189(2):156-162.
- Ellis JM. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. *Archives of pathology*. 1949;48(5):426-435.
- Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *The New England journal of medicine*. 1987;316(26):1622-1626.
- Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit

- in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(4):1736-1744.
23. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2019;94(3):363-377.
24. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British journal of haematology*. 2014;166(4):521-528.
25. Giannetti A, Filice E, Caffarelli C, et al. Mast Cell Activation Disorders. *Medicina*. 2021;57(2):124.
26. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):163-172.
27. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(1):35-45.
28. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(4):866-873.e861-863.
29. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PloS one*. 2008;3(5):e2266.
30. Smith JH, Butterfield JH, Pardanani A, et al. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(7):570-574.
31. Dollner R, Taraldsrud E, Iversen K, et al. Non-allergic, mastocytosis-associated rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(4):406-412.
32. Doherty TA, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2018;215:83-88.
33. Hermans M, Lennep JRV, van Daele P, et al. Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(14).
34. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-1427.
35. Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, et al. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of internal medicine*. 2016;279(3):211-228.
36. Meni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, et al. Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *The British journal of dermatology*. 2018;179(4):925-932.
37. Traina F, Visconte V, Jankowska AM, et al. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis. *PloS one*. 2012;7(8):e43090.
38. Vysniauskaite M, Hertfelder H-J, Oldenburg J, et al. Determination of Plasma Heparin Level Improves Identification of Systemic Mast Cell Activation Disease. *PloS one*. 2015;10:e0124912.
39. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, et al. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(1):3-11; quiz 12.
40. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia research*. 2001;25(7):603-625.
41. Castells M, Butterfield J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(4):1097-1106.
42. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232.
43. Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2007;7(5):387-392.
44. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(2):519-526.
45. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, et al. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(3):266-270.
46. Floman Y, Amir G. Systemic mastocytosis presenting with severe spinal osteopenia and multiple compression fractures. *Journal of spinal disorders*. 1991;4(3):369-373.
47. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Annals of hematology*. 2002;81(12):677-690.
48. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica*. 2011;96(3):482-484.
49. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Chronic mast cell leukemia: a novel leukemia-variant with distinct morphological and clinical features. *Leukemia research*. 2015;39(1):1-5.
50. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica*. 2017;102(6):1035-1043.
51. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, et al. Mast cell leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1285-1295.

BÖLÜM 47

ANAFİLAKSİ NEDİR? ETİYOLOJİK FAKTÖRLER NELERDİR?

Fevzi DEMİREL¹

ANAFİLAKSİ TANIMI

Anafilaksi, mast hücre mediyatörlerinin sistemik dolaşıma ani salınımının neden olduğu akut, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, multisistem bir sendromdur (1). Anafilaksi, hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi bir alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da tanımlanmaktadır (2,3). Anafilaksi genellikle ilk uyarı ile karşılaştıktan sonraki ilk 2 saatte ortaya çıkmaktadır. Anafilaksi, son yıllarda sıklığı diğer alerjik hastalıklarla paralel olarak giderek artmaktadır (4). Diğer koşulları taklit edebildiği ve sunumunda değişken olduğu için tanınması bazen oldukça zor olabilir. Bu nedenle anafilaksinin değişken ve atipik sunumlarının tanınması kritik öneme sahiptir (5).

Bifazik anafilaksi: Şüpheli ajana maruziyet olmaksızın ilk anafilaktik sürecin belirgin şekilde iyileşmesini takiben gelişen semptomların tekrarlaması olarak tanımlanır. Tipik olarak ilk semptomların çözülmesinden sonraki 12 saat içinde ortaya

çıkarak, ancak 72 saat sonrasına kadar nöksler bildirilmiştir. Bifazik reaksiyonların oranları, yetişkin hastalarda %0,4, pediatrik hastalarda %14,7 saptanmış olup tahmini toplam oran %5'tir (6,7).

Uzamış anafilaksi: Nadiren bazı olgularda saatler, günler ve hatta haftalarca süren anafilaktik reaksiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır (8).

Gecikmiş anafilaksi: Nadiren, anafilaksin başlangıcı gecikir (yani, etken maddeye maruz kaldıktan dakikalar sonra değil, saatlerce sonra başlar) (9).

ANAFİLAKSİ TANİ KRİTERLERİ

Anafilaksi tanısı sıklıkla kabul edilen klinik kriterler kullanılarak öykü ve fizik muayene yardımıyla konulmaktadır (10). Anafilaksi tanısı, birincil olarak klinik semptom ve bulguların yanı sıra, önceki aktiviteler ve önceki dakikalar ile saatler içinde meydana gelen akut epizodun ayrıntılı bir şekilde belirtilmesine dayanmaktadır. Anafilaksi için tanı

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, drfevzidemirel@yahoo.com.tr



söz konusudur (4). Ayrıca anafilaksi, özellikle intradermal testler olmak üzere deri testleri, besin ve ilaç yükleme testleri, alerjen-spesifik immünoterapi ve ilaç desensitizasyonu sırasında da gelişebilir (34,41,48,49).

Risk Faktörleri

Akut enfeksiyonlar, ateş yüksekliği, emosyonel stres, egzersiz, seyahat gibi rutin dışı işler ve premenstrüel durum anafilaksiyi şiddetlendiren yardımcı faktörlerdir (1,4). Komorbiditeler ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar anafilaksi hastalarında semptom ve bulguların şiddetini ve tedaviye yanıtı etkileyebilir. Anafilaksi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır (4).

Eşlik eden komorbid durumlar: Persistan astım ve kardiyovasküler hastalık şiddetli anafilaksi için iyi bilinen risk faktörleridir (50). Şiddetli anafilaksi ile potansiyel olarak ilişkili ek risk faktörleri arasında yaşın büyük olması, mast hücre bozukluğu ve diğer solunumsal hastalıklar (kronik obstruktif akciğer hastalığı, intestisyel akciğer hastalığı, pnömoni) yer almaktadır (1). Alerjik rinit ve atopik dermatit (egzema) başta olmak üzere atopik hastalıkların varlığı gıda, egzersiz ve lateks tarafından tetiklenen anafilaksi için bir risk faktörüdür (14).

Eş zamanlı ilaç kullanımı: Beta-adrenerjik blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve alfa-adrenerjik blokerler gibi bazı ilaçların eş zamanlı kullanılması şiddetli veya ölümcül anafilaksi olasılığını artırabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda hastanın anafilaksi tedavisine yanıt verme durumunu etkileyebilir (51). Öte yandan sedatifler, antidepressanlar, narkotikler, bağımlılık yapan/uyuşturucu amaçlı kullanılan ilaçlar ve alkol kullanan hastalar uyarıları ve belirtileri fark edemeyebilirler (4).

KAYNAKLAR

1. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Acute diagnosis. www.uptodate.com. 2022 UpToDate.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and

3. Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and 3-management of anaphylaxis: summary report. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:584.
4. Orhan F, Civelek E, Şahiner Ü.M. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. Asthma Allergy Immunol 2018;16:Supplement 1
5. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30:1144.
6. Grunau BE, Li J, Yi TW, et al. Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis. Ann Emerg Med 2014; 63:736.
7. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, et al. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115:217.
8. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992; 327:380.
9. Commins SP, Jerath MR, Cox K, et al. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. Allergol Int 2016; 65:16.
10. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice ParameterWorkgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:599-608.
11. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4:1220.
12. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115:341.
13. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. Clin Exp Allergy 2010; 40:15.
14. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:587.
15. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. Med J Aust 2006; 185:283.
16. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007; 62:857.
17. Thomson H, Seith R, Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. BMC Pediatr 2018; 18:40.
18. Harboe T, Benson MD, Oi H, et al. Cardiopulmonary distress during obstetrical anaesthesia: attempts to diagnose amniotic fluid embolism in a case series of suspected allergic anaphylaxis. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50:324.



19. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM, Stevens WJ. Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy* 2006; 61:211.
20. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367.
21. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:597.
22. Kirmizi-Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis a 2020 practice parameter update systematic review and Grading of Recommendations, Assessment, Development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1082-1123
23. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:461-7
24. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128-37.e1.
25. Lee S, Hess EP, Lohse C, et al. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:182-8.e2.
26. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
27. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1027-39.
28. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-404
29. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-76.
30. Cetinkaya F, Incioglu A, Birinci S, Karaman BE, Dokucu AI, Sheikh A. Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy* 2013;68:128-30
31. Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017 May 19. doi: 10.1111/all.13207
32. Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multicentre study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-77.
33. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
34. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-S125.
35. Shek LPC, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:197-201.
36. Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/ allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:529-34.
37. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111: 1601-8.
38. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956-63.e
39. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-76
40. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
41. Khan DA, Solensky R. Drug allergy: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S126-S137.
42. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allerg* 2010;95:157-69.
43. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:362-73.e2.
44. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58:138-44.
45. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273-93.
46. Commings SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33
47. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161.
48. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-S148.
49. Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:295-307.
50. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9
51. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 Suppl 1:7.

BÖLÜM 48

ANAFİLAKSİDE DERİ BULGULARI

Emel ATAYIK¹

GİRİŞ

Anafilaksi son yıllarda diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi giderek sıklığı artan, hızla ortaya çıkan ciddi sistemik bir alerjik reaksiyondur(1). İmmüno-lojik mekanizmalara bağlı akut gelişen potansiyel fatal olabilen, multisistemi tutan hipersensitivite reaksiyonudur(2). Anafilaksi semptom ve bulguları çoğunlukla alerjene maruziyet sonrası ilk 2 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle besine bağlı anafilakside 30 dakika içinde veya intravenöz yol ile uygulanan tedavi ve böcek sokması sonrası reaksiyonlar çok daha hızlı şekilde oluşabilmektedir(1-3). Genel popülasyonda tüm nedenlere bağlı anafilaksi prevalansı yüzde 0,05 ila 2 arasında bildirilmektedir(4).

Anafilakside tanı kriterleri

Anafilaksi için tanı kriterleri 2005 ve 2006 yıllarında multidisipliner bir uzman grubu tarafından yayınlanan ve daha sonraki yıllar revize edilen klinik bulgu ve semptomlara göre belirlenmiştir (Tablo-1)(5, 6).

Tablo 1. Anafilaksi için tanı kriterleri

Aşağıdaki üç kriterden herhangi biri karşılandığında anafilaksi olasılığı yüksektir:

1. Akut (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudak-dil-uvulada şişme)
 - a. Solunumun bozulması (örn. dispne, wheezing, bronkospazm, stridor, hipoksemi)
 - b. Kan basıncında azalma veya end organ fonksiyon bozukluğu (örn. hipotoni, senkop, inkontinans)
 2. Hastanın olası bir alerjen ile karşılaşmasından sonra hızla (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması
 - a. Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği)
 - b. Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) / bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
 - c. Kan basıncında azalma veya end organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
 - d. İnatçı gastrointestinal belirtiler (örn. kramp tarzında karın ağrısı, kusma)
 3. Hasta için bilinen bir alerjen ile karşılaştıktan sonra (dakikalar-saatler içinde) kan basıncının düşmesi
 - a. Bebek ve çocuklarda: Yaşa uygun sistolik kan basıncının düşüklüğü veya sistolik kan basıncında $> \%30$ düşme
- * Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı şu şekilde tanımlanır:
- 1 aydan 1 yıla kadar 70 mmHg'den az
 - 1 ila 10 yıl arasında (70 mmHg + [2 x yaş]) altında
 - 11 ila 17 yıl arasında 90 mmHg'den az

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Alerji ve Klinik İmmünoloji, emelakinci@yahoo.com



Anafilaksiden ayırıcı tanıda rekurren ortaya çıkan perimenopazal flushing, kullanılan ilaçlar ve alkol tüketimine bağlı flushing, bazı daha nadir görülen karsinoid tümörlerde ortaya çıkan flushingden ayırt edilmelidir. Yine anafilakside flushing beraberinde diğer organ patolojilerinin eşlik etmesi ile ayırt edilebilir(25, 26).

Vankomisin flushing sendromu (VFS): Vankomisin infüzyonu sırasında yaygın görülen yan etki-

ye bağlı oluşan mast hücrelerinin ilaç tarafından doğrudan aktivasyonunun neden olduğu bir reaksiyondur. VFS, genellikle üst gövdede kızarıklığın eşlik ettiği, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir. Eş zamanlı hastalarda sırt, göğüs ağrıları ve hipotansiyonda görülebilir(27). Anafilaksin cilt bulgularının ayırıcı tanısında yer alan bazı hastalıklar için yardımcı özellikler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Anafilaksin cilt bulgularının ayırıcı tanısında yardımcı özellikler

Hastalık Benzerlikler Ayırıcı Özellikler		
Ürtiker Oral allerji sendromu Ürtikerya pigmentosa Hereditör anjiyoödem Sistemik kapiller kaçış sendromu	Yaygın ürtiker ve/veya anjiyoödem Yüzde ürtiker ve anjiyoödem, dilde anjiyoödem, damakta kaşıntı, Deride kaşıntılı plaklar Yüzde anjiyoödem, stridor Anjiyoödem, hipotansiyon	Deri bulgularının izole olması Belirtilerin yüz ve faringeal bölgede sınırlı kalması, sistemik bulgular yok Sistemlere ait belirtilerin olmayışı Ürtiker eşlik etmez, anafilaksi tedavisine yanıtız Ürtiker eşlik etmez, hipoalbuminemi, hemokonsantrasyon

SONUÇLAR

1. Anafilakside deri bulguları tüm yaş grupları içinde en sık görülen bulgulardır.
2. Anafilakside cilt bulguları bazen hiç görülmeyebilir veya başlangıçta bulunmayabilir.
3. Cilt ve mukoza semptom ve bulguları genelleştirilmiş ürtiker, kaşıntı veya flushing, dudak-dil-uylu-şişme, periorbital ödem ve konjonktival kızarıklıktır.
4. Anafilaksin belirti ve semptomları diğer birçok alerjik hastalık ile örtüşebilir ve bazı durumlarda kesin olarak tanı koymak oldukça zor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Orhan F, Civelek E, Sahiner ÜM. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018 Asthma Allergy Immunology. 2018;16:1-62.
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022;77(2):357-77.
3. Tanno LK, Demoly P. Anaphylaxis in children. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31 Suppl 26:8-10.
4. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(3):366-74.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.



6. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100066.
7. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1:S6.
8. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-84.
9. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT, Members of the Joint Task F, Practice Parameter W. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599-608.
10. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):367-77.
11. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):995-1005.
12. Brown SGA KS, Lieberman PL. . Anaphylaxis. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8th edition, Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia. 2014.
13. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(12):1767-76.
14. Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med.* 2014;127(1 Suppl):S6-11.
15. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):408-16 e1-2.
16. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):217-23 e2.
17. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018;121(1):159-71.
18. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):65-71.
19. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):329-36.
20. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
21. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-50 e3.
22. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-13.
23. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(4):359-65.
24. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1105-18.
25. Ikizoglu G. Red face revisited: Flushing. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):800-8.
26. Izikson L, English JC, 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2):193-208.
27. Austin JP, Foster BA, Empey A. Replace Red Man Syndrome With Vancomycin Flushing Reaction. *Hosp Pediatr.* 2020;10(7):623-4.

BÖLÜM 49

ANAFİLAKSİNİN SİSTEMİK BULGULARI

Buket BARAN AKDENİZ¹

GİRİŞ

Ani aşırı duyarlılığın bir şekli olan sistemik anafilaksi, mast hücrelerinin ve bazofillerin uyarılması sonucu sistemik bir tepki uyandıran, güçlü vazomotor ve düz kas kasılma aktivitelerine sahip maddelerin salgılaması ile ortaya çıkar. Tetikleyici uyarının dağılımına bağlı olarak ana hedefler, mast hücrelerinin en bol olduğu yerler olan kardiyovasküler, kutanöz, pulmoner ve gastrointestinal sistemlerdir. Sistemik anafilaksi, bu hücrelerin immünglobulin (Ig) E'ye bağlanan bir alergen tarafından aktive edildiğinde, klasik ani aşırı duyarlılığa yol açtığından veya alternatif yollarla aktive edildiğinde ortaya çıkabilir (1).

Anafilaksi, alerjik (IgE aracılı) veya alerjik olmayan (IgE aracılı olmayan) mekanizmalarla aktive edilen mast hücreleri ve bazofiller tarafından salgılanan araçlar tarafından tetiklenen sistemik, yaşamı

tehdit eden bir hastalıktır. Özellikle pulmoner, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemleri içeren hızla gelişen, çok sistemli bir süreçtir. Anafilaksi ve anjiyoödem, ölümcül hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilen ve kardiyorespiratuar arrest ile sonuçlanabilen, hipoksemi ve/veya şok tablosuna ilerleyebilen ciddi bozukluklardır. Çoğu zaman, bu bozukluklar ayakta tedavi ortamında uygun şekilde yönetilebilir. Bununla birlikte, bu koşullar, hastanın acil serviste değerlendirilmesini ve bazı durumlarda hastaneye yatırılmasını ve bir yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Raporlar, anafilaksinın yetersiz teşhis ve tedavisinin yaygın olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılan sınıflandırmalar kurumlar ve ülkeler arasında değişiklik göstermekte olup güncel tanımlar tablo 1 de paylaşılmıştır (2).

Tablo 2 de ise değiştirilmiş güncel tanı kriterleri mevcuttur (3).

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği



SONUÇ

Anafilaksi, genellikle hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi bir sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Şiddetli anafilaksi, hava yolu, solunum ve/veya dolaşımda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir uzlaşma ile karakterizedir ve tipik cilt özellikleri veya dolaşım şoku olmadan ortaya çıkabilir.

Anafilaksinin sistemik bulguları çok çeşitli olup, primer tanı koymak için klinik bulgulara ve ayırıcı tanılara vakıf olmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lawrence B. Schwartz, Systemic Anaphylaxis, Food Allergy and Insect Sting Allergy ,in Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition), 2012,CHAPTER 261 SY 163.
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472. Published 2020 Oct 30. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
3. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. Chest. 2018;153(2):528-543 doi:10.1016/j.chest.2017.07.033
4. Turner P.J., Worm M., Ansotegui I.J. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? World Allergy Organ J. 2019;12:100066.
5. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am. 2007;27(2):165-175.
6. Gouel-Cheron A, Harpan A, Mertes PM, et al. Management of anaphylactic shock in the operating room. Presse Med. 2016;45(9): 774-783.
7. Kelley JL, Chi DS, Abou-Auda W, et al. The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease. Mol Med Today. 2000;6(8):304-308.
8. Morselli PL, Garattini S. Monosodium glutamate and the Chinese restaurant syndrome. Nature. 1970;227(5258):611-612. doi:10.1038/227611a0.
9. Sonin L, and Patterson R. Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1985; 75:67-9.

BÖLÜM 50

ANAFİLAKSİDE KORUNMA NASIL OLMALI?

Nurullah Yekta AKÇAM¹

GİRİŞ

Anafilaksi, akut gelişen, ölüme neden olabilen ciddi multisistemik bir alerjik reaksiyondur (1). Anafilaksinın tıbbi yönetimi genellikle erken tanıya ve acil tedaviye odaklanmıştır. Oysa Anafilaksi atakların büyük oranı hastane dışı ortamlarda gelişmektedir. Bu nedenle, anafilaksi geçiren olguların uzun vadede takipleri, sağlık kuruluşu dışında gelişen atakların önlenmesi ve tedavisine yönelik uygulamalar son derece önemlidir (2,3).

İzlemde Risk Azaltma Stratejileri

1-Hasta eğitim: Tekrarlayabilecek anafilaktik atakların tanınması ve erken tedavisine yönelik olguların sürekli eğitimi.

2-Komorbiditelerin kontrolü: Astım, kardiyovasküler hastalık gibi ek hastalıkların optimal yönetimi ve kullanılan bazı ilaçların (örn., beta blokerler veya ACE inhibitörleri gibi) yararlarının ve risklerinin değerlendirilmesi

3-Alerjenden ve tetikleyicilerden kaçınma ve korunma: Neden olan alerjenlerden ve tetikleyicilerden kesin olarak kaçınılması

4-İmmünomodülasyon uygulamaları: Bazı alerjenlerden kaynaklanan anafilaksi nökslerini azaltmak veya önlemek için uygulanan özel tedavi yöntemlerini kapsar. (Arı alerjisine bağlı anafilaksi geçirenler için arı venom immünoterapisi, bazı ilaçlar için desensitizasyon).

1-Anafilaksi eğitimi: Takip süresince tüm koruyucu ve tedavi edici uygulamaları kapsar (2). Anafilaksinın tanınmasına ve yönetimine ilişkin eğitim, risk altındaki hastalara yılda en az bir kez alerji uzmanıyla yapılan takip ziyaretlerinde sürdürülmesi gereken, uzun vadeli bir süreçtir.

Hastalar ve aileleri anafilaksinın belirtilerini erken fark edebilmeli, hızlı ve etkili bir şekilde tedaviye başlayabilmelidir.

Hastalara, ebeveynlerine ve onlardan sorumlu bireylere (bakıcı, öğretmen veya kreş personeli) anafilaksinın ölümlü sonuçlanabilecek bir alerjik

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik İmmünoloji ve Alerji Kliniği, dr.yekta2@gmail.com



kısa sürede artan dozlarda verilmesiyle, efek-tör hücrelerde geçici olarak klinik yanıt-sızlığın geliştirilmesi işlemidir. Alerjiye yol açan ilacın uygun alternatifi yoksa ve kullanımı zorunluysa desensitizasyon işlemi uygulanmalıdır. Mevcut literatür verileri altında başarılı şekilde uygulanmış desensitizasyon protokollerin seçilme-si tavsiye edilmektedir. Özellikle beta-laktam grubu antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, NSAID grubu ilaçlar, kemoterapötikler (platin tuzları ve taksanlar) ve biyolojikler ajanlar için başarılı sonuçlar mevcuttur (39,40,47,48).

Anafilaksi riskini öngörmede ileriye dönük prosedürler

Bir bireyin gelecekteki anafilaksi riski çoğunlukla klinik öykü, cilt testi ve alerjene karşı immünoglobulin E (IgE) seviyesinin ölçümüne dayalı olarak tahmin edilebilir. Bununla birlikte, bazı alerjen türleri (örneğin gıdalar, lateks) için bu tahminlerin doğruluğunu artıracak birkaç laboratuvar testi geliştirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons FE. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):461-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24144575.
2. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161.
3. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115:341.
5. Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008; 77:157.
6. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust* 2006; 185:283.
7. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:587.
8. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:354.
9. Simons FE. Anaphylaxis: Assessment and Management. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016:524-36.
10. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62:830.
11. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2010;65:1205-11.
12. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1166.
13. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:360.
14. Jacobsen RC, Toy S, Bonham AJ, et al. Anaphylaxis knowledge among paramedics: results of a national survey. *Prehosp Emerg Care* 2012; 16:527.
15. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391.
16. Cantrell FL, Cantrell P, Wen A, Gerona R. Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. *Ann Intern Med* 2017; 166:918.
17. Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, et al. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:419.
18. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
19. Brown SA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 1237-59.
20. Orhan F ve ark. Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. *As-tım Allerji İmmünoloji* 2018;16(Ek sayı 1):1-62.
21. Hernandez-Trujillo V, Simons FER. Prospective evaluation of an anaphylaxis education mini-handout: the AAAAI anaphylaxis wallet card. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1:181.
22. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA.



- Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1098.
23. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:252.
 24. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 Suppl 1:7.
 25. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1103.
 26. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1047.
 27. Caviglia AG, Passalacqua G, Senna G. Risk of severe anaphylaxis for patients with Hymenoptera venom allergy: Are angiotensin-receptor blockers comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitors? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1171; author reply 1171.
 28. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-99.
 29. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugue P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
 30. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Dinakar C, Greenhawt M, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Wallace D. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jan;118(1):28-54. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.031. PMID: 28007086.
 31. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:291.
 32. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1.
 33. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1601-8. PMID: 12777599.
 34. Lebovidge JS, Strauch H, Kalish LA, Schneider LC. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1282.
 35. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201-20.
 36. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28-54.
 37. Biló MB, Cichocka-Jaroszy E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016;71:931-43.
 38. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
 39. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S126.
 40. Hong DI, Dioun AF. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:13.
 41. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:574.
 42. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugue P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
 43. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:25.
 44. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:455.
 45. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977-84.
 46. Gernez Y, Nowak-Węgrzyn A. Immunotherapy for Food Allergy: Are We There Yet? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:250.
 47. Celik GE. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım, Ulusal Rehber 2014. 1. baskı. Ankara, Türkiye: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014.
 48. Celik GE, Pichler WJ, Adkinson F, Jr. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hei RE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014:1275-95.

BÖLÜM 51

ANAFİLAKSİ TANI VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Zübeyde DİNÇER¹

GİRİŞ

Anafilaksi; aniden başlayan ve öldürücü olabilen sistemik hipersensitivite reaksiyonudur(1). Tüm hekimler tarafından anafilaksinin semptomları, nedenleri ve tetikleyicileri ile ilgili bilgilerin iyi tanınması, anafilaksinin teşhisini ve yönetimini iyileştirecek, hasta güvenliğini artıracak ve morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Anafilaksinin en yaygın nedenleri gıdalar ve ilaçlardır. Anafilaksinin yaygın semptomları arasında ürtiker, anjiyoödem, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma, diyare ve hipotansiyon bulunur(2). Semptomlar, tetikleyen alerjenle temas ettikten sonra dakikalar ila saatler içerisinde ortaya çıkabilir. Anafilaksisi olan hastaların %10 kadarı deri bulguları olmadan başvurabilir. Cilt/mukozal tutulum eksikliği, hatalı tanıya veya anafilaksi tanısının gecikmesine neden olabilir(3). Anafilakside gecikmiş epinefrin uygulaması morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir.

TANIM

Anafilaksi tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır. Anafilaksi; immünolojik, nonimmünolojik ve idiyopatik olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilir. İmmünolojik anafilaksi; klasik olarak IgE aracılığıyla mast hücre ve bazofillerin degranüle olmasıyla açığa çıkan histamin, heparin, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A3, katepsin G, TNF-a, kemokinler gibi medyatörlerce oluşur.

Nadiren mast hücreleri ve bazofil hücreler IgE aracılı olmadan da immünolojik yoldan uyarılabilmektedir.

Nonimmünolojik anafilaksi; IgG ve kompleman aracılı reaksiyonlar dahil olmak üzere IgE aracılı olmayan mekanizmaları ve immünoglobulinlerin yokluğunda doğrudan mast hücresi ve bazofil aktivasyonunu ile oluşabilen anafilaksidir. Potansiyel nedenler arasında egzersiz, soğuk ve sıcak gibi fiziksel faktörler, radyokontrast ortamlar ve bazı ilaçlar dahil iyatrogenik ajanlar yer alır.

¹ Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Zdincer.10@hotmail.com



malıdır. Difenhidramin oral, im, iv şekillerde yavaş olarak, yetişkinlerde 25-50 mg uygulanırken çocuklarda 1mg/kg (max:50mg) dozda uygulanır(4, 8). H2 antihistaminiklerin kullanımı gösteren iyi tasarlanmış, randomize, plasebo kontrollü çalışma yoktur.

Kortikosteroidler: Yalnızca yardımcı tedaviler olarak kabul edilirler. Etkisi geç başladığı için akut tedavide yeri yoktur. Geç ve bifazik reaksiyonlarda hastada astım varsa yararlı olabilir. Özellikle idiyo-patik anafilaksiye etkilidir. Metilprednizolon 6 saatte bir 1-2 mg/kg/doz iv şekilde verilir(17).

Vazopressörler: Adrenalin ve sıvı desteğine rağmen kan basıncı stabilize edilemeyen hastalarda Dopamin 5-20 mcg/kg/dk verilir(8, 18).

Glukagon: Anafilaktik şok durumlarında adrenalin uygulanmasına rağmen dirençli hipotansiyon olduğunda ve β -bloker kullanan hastalarda glukagon kullanılmaktadır. Glukagon yoğun sıvı tedavisi ile birlikte yetişkinlerde 1-5 mg, çocuklarda 20-30 mcg/kg (max:1mg) iv şekilde yavaş verilir, sonrasında yanıtı göre 5-15mcg/dk infüzyon verilebilir(9).

Orta ila şiddetli anafilaksi için en az 4 ila 8 saatlik doğrudan gözlem ve izleme önerilir. Şiddetli anafilaksi riski taşıyan hastalarda (örn. astımlılar, 1 dozdan fazla epinefrin gerektiren tıbbi komorbiditeler, uzun süreli anafilaksi semptomları, yutulan alerjenlere maruz kalma veya faringeal ödem) daha uzun bir gözlem düşünülmelidir. Anafilaksi ile gelen hastaların hastane izlemi ile ilgili bir netlik olmamakla birlikte hastaya göre karar verilir. Taburculuk sonrası 72 saat süreyle antihistaminik ve kortikosteroid kullanmalıdırlar (8).

ÖNLEMLER

Anafilaksi riski olan hastaların bu konuda eğitimi olmaları şarttır. Duyarlı oldukları etkenden korunmalı ve yanlarında mutlaka adrenalin bulundurmalı, hatta gerekirse uyarı künyeleri takmalıdırlar. Hastalara ve bakıcılara epinefrin otoenjeksiyonları sağlanmalı ve kullanımı konusunda talimat verilmeli ve tüm hastane çıkışlarında anafilaksiyi tanıyacak şekilde eğitilmelidir.

Anafilaksi geçirmiş veya anafilaksi riski taşıyan tüm hastalara otoenjeksiyon epinefrin reçete edilmelidir.

İlaç kullanılması gerekiyorsa çapraz reaksiyon göstermeyen ilaçlar tercih edilmelidir. İlaçların ağızdan verilmesi tercih edilmelidir. Parenteral ilaç uygulandıysa, enjeksiyon sonrası 20-30dk gözlem altında tutulmalıdır. Ve mutlaka bir allerji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

Kortikosteroid ve antihistaminikler profilaksiste kullanılabilir. Venoma bağlı anafilaksilerden korunmak için immünoterapi etkilidir. Anafilaksiye yol açan ilaçlardan korunmada ise desensitizasyon etkilidir.

Anafilaksinın birinci basamak tedavisi epinefrinin kas içi uygulanmasıdır. Uzun dönem tedavi yönetimi genellikle alerjiden sıkı bir şekilde kaçınmaya ve immünoterapi kullanılarak gıda duyarısızlaştırmaya odaklanır.

SONUÇ

Hastaları doğru etiketi kullanarak güçlendirmek, olası tetikleyiciler ve nedenler hakkında eğitmek, uygun akut tedaviyi sağlamak ve onlara etkili bir tedavi planı vermek, bu hastaların yaşam kalitesini ve güvenliğini artırmaya yardımcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Journal of asthma and allergy*. 2018;11:121-42.
2. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;14(Suppl 2):54.
3. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(2):321-33.
4. Simons FE. Anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
5. Bostancı İ. Anaphylaxis and advances in anaphylaxis. *Journal of Child*. 2011;11(2):43-53.
6. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatric clinics of North America*. 2019;66(5):995-1005.
7. Sipahi S, Tamay ZÜ. Anafilaksiye yaklaşım. *Çocuk Dergisi*.



- 2017;16(2):86-91.
8. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):477-80.e42.
 9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):391-7.
 10. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153(2):528-43.
 11. Waterfield T, Dyer E, Wilson K, Boyle RJ. How to interpret mast cell tests. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2016;101(5):246-51.
 12. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Molecular immunology*. 2015;63(1):18-24.
 13. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(1):28-35.
 14. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):587-93.e1-22.
 15. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(1):171-5.
 16. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò M, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
 17. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(3 Suppl 2):S483-523.
 18. Evora PR, Simon MR. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2007;99(4):306-13.

BÖLÜM 52

ANAFİLAKSİ TEDAVİSİNDE KOMORBİD DURUMLAR

Murat ARAS¹

GİRİŞ

Anafilaksi; zemininde alerjik reaksiyonları barındıran, sistemik tutulumun yer aldığı klinik ile birlikte hayatı tehdit eden bir tablo ortaya çıkmasıdır. Tablonun ani başlaması tedavinin de hızla başlanmasını daha da önemli hale getirmektedir. (1). Hayati tablo oluşturan anafilaksi durumu tüm yaş gruplarında izlendiği için pek çok klinisyeni ve hastayı ilgilendiren bir durum olarak önemini hala korumaktadır. Prevalansının yaklaşık %0,3 olduğu öngörülmektedir. Bununla birlikte tüm yaş aralığında görülmesine rağmen mortalitenin çocukluk yaş grubunda yetişkin gruba oranla daha düşük olduğu izlenmektedir. Yetişkin ve yaşlı grupta mortalitenin yüksek olması, yaşla birlikte artan komorbid hastalıkları, anafilaksiye yaklaşım ve anafilaksi tedavisinde daha da önemli hale getirmektedir (2).

Anafilaksi acil servislere başvuran hastalarda, acil müdahale gerektiren bir tablo olarak önemini korumaktadır. Bunun yanında servis hastalarında

ve yoğun bakım ünitelerinde de anafilaksi acil müdahale gerektiren, mortal seyri sebebiyle hekimleri alert eden bir patoloji olarak dikkat çekmektedir. Bu sebeple anafilaksi her hekimin karşılaşılabileceği acil bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Günlük pratik düşünüldüğünde, anafilaksi ile prevalansta belirtilen orandan daha fazla karşılaşıldığı göze çarpmaktadır. Bunun sebebi olarak yapılan çalışmalarda tanı bazlı hasta seçimi yapılması ve hastaların tanılarının her zaman anafilaksi yönünde değil de alerji, ürtiker gibi daha hafif klinik tabloyu ifade eden tanılar üzerinden girilmesi düşünülebilir. Bu durum göz önüne alındığında anafilaksinin klinik öneminin daha da fazla olduğu karşımıza çıkmaktadır (2).

Anafilaksinin son yıllarda giderek arttığı izlenmektedir. Yaş grupları bazında değerlendirildiğinde, çocukluk yaş grubunda özellikle besin alerjileri ön planda yer alırken, ilerleyen yaş gruplarında ilaç kullanımı ve komorbid durumlar önem arz et-

¹ Uzm. Dr., İnegöl Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği



mehtir. Yetişkin yaş grubunda dikkat çeken risk faktörleri daha çok astım varlığı, beta blokör ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ilaçlarının kullanımıdır (4,5).

RİSK FAKTÖRÜ OLARAK KOMORBİDİTE

Komorbid hastalıklar hastanın kliniğinin anafilaksi tablosuna ilerlemesine etki etmesinin yanında tedavi planına da çoğunlukla etki etmektedir. Çünkü bu hastalarda hem tedavi süresince ilaç kullanımı hem de komorbid durumdaki klinik değişme tüm hastalık sürecini etkileyeceğinden hastanın komorbid durumla bir bütün olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Öncelikle anafilaksin oluşmasına katkısı bulunabilecek ek hastalıklar ve klinik durumlar risk faktörü de oluşturması açısından göz önünde tutulmalıdır. Tablo 1’de anafilaksin meydana gelmesine sebep olabilecek risk faktörleri yer almaktadır (6).

Tablo 1: Anafilakside Risk Faktörleri

Ek Hastalıklar	Allerjik rinit
	Atopik dermatit
	Astım ve kronik akciğer hastalıkları
	Kardiyovasküler hastalıklar
	Mastositozis
	Psikojenik hastalıklar
İlaçlar	Beta-adrenerjik blokörler
	Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri
	Sedatif ve Antipsikotikler
	Alkol

Hastalara uygulanan ilaç tedavileri ve işlemlerde hastanın alerji geçmişi sorgulanırken anafilaksi için risk faktörü oluşturabilecek hastalıklar da mutlaka detaylıca irdelenmelidir. Özellikle risk faktörü oluşturacak hastalığın kontrolsüz olması ve etkin olarak tedavisinin uygulanmıyor olması durumunda hastanın anafilaksi geçirme riskinin diğer bireylerden daha yüksek olduğu unutulmalıdır (7, 8).

AYIRICI TANI VE KOMORBİDİTE

Hastalığın patolojisi değerlendirilerek hem tedavinin planlanması hem de komorbid durumlarla ilişkilendirilmesi için çalışmalar yapılsa da hastalığın varlığına özgü patolojik bulgudan söz etmek mümkün değildir. Sistemik bir hipersensitivite reaksiyonu olarak göze çarpan anafilakside özellikle mortalitenin ortaya çıkmasındaki major sebep, solunum yolu patolojileri ve kardiyovasküler patolojilere bağlı meydana gelmektedir. Yine de anafilaksi çoğu zaman hızla ilerleyen ve acil müdahale edilmediğinde mortal seyreden bir tablo oluşturduğu için ortaya çıkan patolojileri hemen saptamak mümkün olmayabilmektedir (9).

Anafilakside tedavinin düzenlenmesinde anafilaksiye bağlı ortaya çıkan patolojiler göz önünde tutulsa da bu durumun anafilaksi kaynaklı mı, eşlik eden komorbid durum kaynaklı mı olduğunun saptanmasının yanında anafilaksi olmayıp benzer klinik tablo oluşturabilen hastalıklar mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu sebeple diğer hastalıklarda olduğu gibi anafilakside de ayırıcı tanı dikkat edilmesi gereken tablolar bilinmelidir. Tablo 2’de anafilaksi ayırıcı tanısında karşımıza çıkabilecek durumlar özetlenmiştir (10,11).

Tablo 2: Anafilakside Ayırıcı Tanı

Ürtiker ve Anjiyoödem
Mastositoz
Astım Atağı
Vazovagal Senkop
Miyokard enfarktüsü
Hipertansif kriz
Feokromasitoma
Post Menopozal
Şok Tablosu
Anksiyete-panik Atak
Hiperventilasyon Sendromu
Epilepsi
Alkole Bağlı Flushing
Pulmoner emboli
Besin Alerjisi
Polen alerjisi
İlaçlar Reaksiyonları (opiatlar, kalsiyum kanal blokörleri vb.)



YAŞLILIK VE KOMORBİDİTE

Anafilakside ek hastalıklar göz önüne alındığında özellikle ilerleyen yaş grubu hastalar sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Artan yaş ile birlikte komorbid hastalıkların artmasının yanında immünolojik sistem de bu durumdan ayrıca olumsuz olarak etkilenmektedir. İmmünolojik sistemdeki bu değişim yaşlılık döneminde özellikle tip-1 hipersensitivite reaksiyonlarının baskılanmasına ve sonuç olarak da yaşlılarda anafilaktik reaksiyon prevalansının düşmesine katkı sağlamaktadır (12,13).

Yaşlı hastalarda anafilaksiye müdahalede komorbid durumların yanında bir başka güçlük de hastaların mevcut komorbidite durumlarının tedavisi için kullandığı ilaçlardır. Hastanın tedavisi için kullandığı ilaçlar sebebiyle anafilaksi ortaya çıkması bu yaş grubunda karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumda anafilaksi tedavisinin düzenlenmesinde anafilaksiye sebep olan ilaç tedavisinin kesilmesinin ortaya çıkarabileceği klinik tablolar tedavinin düzenlenmesindeki en büyük güçlüklerdendir. Bu aşamada anafilaksi tedavisinin hastaya etkisi ve anafilaksiye sebep olan ilacın kesilmesiyle ortaya çıkacak tablo arasındaki seçimi yapıp dengeyi kurmak hekimler için tedavinin zorlu aşamalarından birini oluşturmaktadır. Özellikle anafilaksi tedavisinde sıklıkla kullanılan adrenalinin yaşlı hasta grubu da dahil olmak üzere herhangi bir yaş aralığında kesin kontrendikasyonu bulunmamaktadır (14,15).

ANAFİLAKSİDE GEBELİK

Anafilaksideki bir başka özel durum da şüphesiz gebeliktir. Bireylerde gebelik döneminde ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler anafilaksi tedavisinde gebeliği ayrıca değerlendirmeyi zorunlu kılar. Bunun yanında anneye birlikte bebeğin kliniği de birlikte değerlendirilmelidir. Bu durum gebelikte ortaya çıkan anafilaksi tablosunu daha da karmaşık hale getirmektedir. Gebelikte meydana gelen anafilakside sevindirici haber plesantanın anafilaktik

ajanlara karşı da bir bariyer görevi görerek intrauterin anafilaksiyi önemli ölçüde engellemesidir. Yine de tam bir koruma sağlaması mümkün olmayan tablolar gelişebilmekte ve intrauterin anafilaksinin tetiklendiği klinikler de karşımıza çıkabilmektedir. İntrauterin anafilaksinin yanında anafilaksinin anneye olan etkisi nedeniyle erken doğum eyleminin başlaması da diğer bir riskli durumu oluşturabilir. Genel hatlarıyla bakıldığında anafilaksinin gebelerdeki tedavisinde de benzer ajanlar kullanılabilir. Gebeliğe özgü anafilaksi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajan bulunmamakla birlikte ilerleyen gebelik haftalarında gebeliğin sezaryen uygulaması ile sonlandırılması da tedavinin bir parçası olarak akılda tutulmalıdır (15,16).

ANAFİLAKSİ TEDAVİSİNE KOMORBİDİTENİN ETKİSİ

Anafilaksi tedavisinin düzenlenmesinde sıklıkla karşımıza çıkan komorbid hastalıklar kronik solunum yolu hastalıkları ve kardiyovasküler kökenli hastalıklardır. Bunlar arasında da ilk sıralarda astımın geldiğini söylemek mümkündür. Özellikle kontrolsüz astımı olan hastalarda anafilaksin mortalitesinin arttığını gösteren çalışmalar olması anafilaksi tedavisinde komorbid hastalıkların önemi göstermektedir (5,17).

Günümüzde koroner arter hastalıkları ve hipertansiyon sık görülen diğer komorbid hastalıklardır. Anafilaksi gelişiminde ve tedavisinde hem koroner arter spazmı hem de miyokard infarktüsü gelişme ihtimali oluşabilmektedir. Hatta adrenalin tedavisi sonrası miyokard infarktüsü gelişen olgular literatürde yer almaktadır. Ama buna rağmen anafilaksi tedavisinde adrenalinle ilgili komorbiditelere bağlı bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken husus; komorbid hastaların tedavisinin planlanmasında mevcut hastalıkların durumuna göre plan yapmak, özellikle kardiyovasküler komorbiditelere gerekirse kardiyolog ile beraber anafilaksi tedavisini düzenlemek uygun olacaktır (18,19).



Hastanın mevcut hastalıkları için kullandığı ilaç tedavileri de anafilaksinin tedavi seyrini etkileyebilmektedir. Özellikle burada dikkat edilmesi gereken ilaçlar beta-adrenerjik blokerler ve anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleridir. Bu ilaçları kullanan hastalarda anafilaksinin daha şiddetli izlenebilmesinin yanında tedaviye de daha dirençli bir anafilaksi tablosu geliştiği görülmüştür. Bu sebeple bu ilaçları kullanan hastalarda tedavinin düzenlenmesinde bu durum göz önüne alınırken hastanın tedavi süreci sonunda da farklı grup ilaçlara geçmesi önerilebilir. Burada ilaç değişimi hekimin hasta açısından yarar-zarar durumu göz önüne alınarak karar vermesi gereken bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır (8,20).

Anafilaksi durumunda hem hastalığın şiddetini arttıran hem de tedaviyi güçleştiren dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta ise mastositoz ve mast hücre fonksiyonu bozukluklarına sahip hasta grubudur. Bu komorbiditeler, bu hastalarda anafilaksinin daha çok tekrarlaması ve şiddetli olması dolayısıyla tedavi planı yapılırken ve hastanın tedavi süreci sonundaki takipleri planlanırken mutlaka göz önünde tutulmalıdır (21).

KOMORDİTENİN MORTALİTEYE ETKİSİ

Komorbid hastalıkların varlığı tedavi planını etkilediği gibi anafilaksi sıklığını ve şiddetini de arttırmaktadır. Fakat buradaki belki de en önemli sorun anafilaksinin mortalitesinin de artmasına olan etkileridir. Anafilaksi tedavisinin planlanmasında mortalite açısından özellikle dikkat edilmesi gereken hastalıklar tablo 3'de gösterilmektedir (14).

Tablo 3: Mortalitenin Arttığı Komorbid Durumlar

Kronik Solunum Yolu Hastalıkları

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

Mastositozis, Mast Hücre Fonksiyon Bozuklukları

Psikiyatrik Bozukluklar

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

SONUÇ

Anafilaksi ortaya çıkan tablonun hızla gelişmesi, ilerlemesi ve mortal seyretmesi sebebiyle tüm dünyada hekimlerce üstünde durulan önemli bir klinik durumdur. Günümüzde artan yaşam ömrüyle birlikte daha çok komorbid hastalık tablosu ortaya çıkmıştır. Anafilaksi tedavisi tüm hasta gruplarında zaten yeterince zor iken mevcut komorbid durumlar bu zorluğu daha da arttırmaktadır. Anafilaksi kliniği hastaların solunum yollarının ve kardiyovasküler sistemlerinin normal fizyolojisini bozmakta ve hastalar için hayati tehlike oluşturan bir klinik ortaya çıkartmaktadır. Özellikle solunum yolları ve kardiyovasküler sistemi ilgilendiren komorbidite durumları hastaların tedavisinin düzenlenmesini ve tedaviye alınan yanıtı da olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bunun yanında sadece komorbiditenin kendisi değil komorbiditeye bağlı olarak kullanılan ilaçlar da anafilaksi tedavisinin ve tedaviye alınan yanıtı yakından ilgilendirmektedir. Hatta bu durumlar anafilaksinin tekrarlaması konusunda da yadsınamayacak etkilere sahiptir.

Bu sebeple; anafilaksi tedavisinin düzenlenmesi aşamasında hastanın komorbiditelerinin bilinmesi, almakta olduğu tedavilerin saptanması tedavi sürecinde büyük öneme sahiptir. Mevcut durumda anafilaksi tedavisi sonrası hastanın tekrar tabloya yakalanmaması için de risk faktörlerini azaltmak adına komorbid hastalıkların efektif tedavilerinin düzenlenmesi de oldukça değerlidir.

KAYNAKLAR

1. Anagnostu K. Anaphylaxis in children: epidemiology, risk factors and management. Curr Pediatr Rev 2018;14(3):180-186. doi:10.2174/1573396314666180507115115.
2. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2015;45:1027-39.
3. Kelly M, Donnelly JP, McAnnally JR, Wang HE. National estimates of emergency department visits for angioedema and allergic reactions in the United States. Allergy Asthma Proc. 2013;34:150-4.



4. Lee AY, Enarson P, Clarke AE, La Vieille S, Eisman H, Chan ES, et al. Anaphylaxis across two Canadian pediatric centers: evaluating management disparities. *J Asthma Allergy* 2016;10:1-7.
5. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-19.
6. DaVeiga SP, Golubski S, Lang DM. A retrospective survey of systemic reaction from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(suppl):S124.
7. Simons FE. (2016). Anaphylaxis: Assessment and Management. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 524-36.
8. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1103-8.
9. Demirsoy MS. Anafilaksi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*.2005;1(9):1-12.
10. Martelli A, Ghiglioni D, Saratud T, et al. Anaphylaxis in the emergency department: a paediatric perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:321-29.
11. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:537-40.
12. Campbell RL, Hagan JB, Li JT, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:401-6.
13. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437.
14. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
15. El-Gamal Y. Anaphylaxis vulnerable groups. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2015;13:3-6.
16. Commins SP. Outpatient Emergencies: Anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2017;101(3):521-36. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.003.
17. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:252-57.
18. Ridella M, Bagdure S, Nugent K, et al. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:11-16.
19. Shaver KJ, Adams C, Weiss SJ. Acute myocardial infarction after administration of low-dose intravenous epinephrine for anaphylaxis. *CJEM* 2006;8:289-94.
20. Nassiri M, Babina M, Dölle S, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-99.
21. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.

BÖLÜM 53

PERİOPERATİF ANAFİLAKSİ

Nurullah Yekta AKÇAM¹
Ahmet Sencer YURTSEVER²

GİRİŞ

Perioperatif anafilaksi (POA), genel anestezi etkisi altındaki hastalarda cerrahi girişimi kolaylaştırmak ve/veya anestezi oluşturmak amacı ile kullanılan ajanların neden olduğu potansiyel olarak hayatı tehdit eden çoğunlukla IgE aracılıklı akut sistemik aşırı duyarlılık reaksiyondur (1,2). POA'nın mortalite oranı diğer nedenlere bağlı olarak gelişen anafilaksilere göre daha yüksektir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi preanestezik medikasyon ya da genel anestezi etkisi altındaki hastalarda anafilaksinin erken bulgularının saptanmasındaki zorluk olabilir (3,4). POA gelişmesine yol açan ajanlar arasında ilk sıralarda antibiyotikler, nöromusküler blokerler (NMB), klorheksidin gibi dezenfektanlar ve lateks bulunmaktadır (5,6). Bununla birlikte POA nedeni bu etkenlerin dışında herhangi bir madde de olabilir (6). Operasyon sırasında gerçekleşen fizyolojik değişiklikler alerjik reaksiyonun tanınma-

sını zorlaştırır. Genel anestezi uygulaması sırasında anafilaksi riski bulunan pek çok ilacın (ortalama 8'den fazla) birlikte kullanılması anafilaksi geçiren olguların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini ve anestezi ekibi ile işbirliğine gidilmesini gerektirir. (7). Yeni kullanıma giren ilaçların daha kompleks yapıda olmaları ve anestezinin giderek artan sıklıkta kullanımının da etkisi ile POA insidansı artmaktadır (8). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu durumun erken aşamada saptanabilmesi hem sosyal hem de ekonomik açıdan önemli kazanımlar sağlayacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ

POA insidansı uygulanan anestezi yöntemleri, kullanılan ilaçlar ve diğer etiyolojik etkenlerdeki farklılıkların yanı sıra sağlık veri kayıt sistemlerinin ve farmakovijilans sistemlerinin etkinliğindeki farklılıklara ve anestezistlerin POA konusundaki

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik İmmünoloji ve Alerji Kliniği, dr.yekta2@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., drasencer@gmail.com



cilt testlerinin duyarlılıkları ve özgüllükleri farklı olabilir, irritasyona bağlı ya da başka nedenlerle yanlış pozitif sonuçlar görülebilir ve bu testlerin prediktif değerlerini doğrulayacak yeterli veri bulunmamaktadır (2,6,32). Cilt testleri reaksiyondan 4-6 hafta geçtikten sonra yapılmalıdır.

IgE testi

Klorheksidine özgü IgE duyarlılık ve spesifikliği %100 civarında ve latekse özgü IgE duyarlılık ve spesifikliği %86-97 arasında olmasına karşın diğer ilaçlar için ilaca özgü IgE testinin duyarlılık ve özgüllüğü büyük değişkenlik gösterdiğinden ötürü IgE testi yalnızca tanısal açıdan cilt testini tamamlayan bir unsur olarak kullanılabilir (6,62).

Bazofil aktivasyon testi

Cilt testlerinin tamamlayıcısı olarak giderek popülerite kazanan yüksek düzeyde spesifik bir testtir. Testin spesifitesi %90'dan fazla ve görel duyarlılığı %50-90 arasındadır. Bununla birlikte merkezden merkeze ve allerjenden allerjene bu değerler büyük değişkenlik gösterebilmektedir (31) Test şüpheli ilaçla inkübasyonu takiben bazofillerin yüzeyinde eksprese edilen CD63 ve CD203c bazofil aktivasyon belirteçlerinin upregülasyonunu ölçer (2,6).

İlaç provokasyon testleri

Diğer alerjik reaksiyonlarda yapılan provokasyon testleri ile aynı prensiplere göre uygulanmasına karşın, POA tanısında farmakolojik etkileri gereği NMB'ler, genel anestezipler gibi ilaçlar için altın standard olarak uygulanamaz (7). Bununla birlikte beta laktam antibiyotikler, lateks lokal anestetikler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar gibi belirli ilaç grupları için provokasyon testleri uygulanabilir (32).

KAYNAKLAR

1. Dewachter P, Chollet-Martin S, Mouton-Faivre C, et al. Comparison of basophil activation test and skin testing performances in NMBA Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1681–9.
2. Pitlick MM, Volcheck GW. Perioperative Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2022;42:145–159.
3. Blatman KSH, Hepner DL. Current knowledge and management of hypersensitivity to perioperative drugs and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):587–92.
4. Gonzalez-Diaz SN, de Lira-Quezada CE, et al. Perioperative Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy.* 2020; 7:198–210
5. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21:442.
6. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde GC, et al. Approach to Perioperative Anaphylaxis in 2020: Updates in Diagnosis and Management. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2021; 21: 4.
7. Misbah SA, Krishna MT. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *Front Immunol.* 2019; 10:1117
8. Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R, et al. Perioperative Anaphylaxis: Epidemiology. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(3S):21-26.
9. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *La Presse Médicale.* 2016; 45 (9): 758-767. safety of colloids. *Arch Surg.* 2004;139(5):552–63.
10. Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14, 452-456.
11. Gonzalez-Estrada A, Ismael Carrillo-Martin I, Ross Renew JR. Incidence of and risk factors for perioperative or periprocedural anaphylaxis in the United States from 2005 to 2014. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126: 180e186.
12. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW, et al. Case scenario: bronchospasm during anesthetic induction. *Anesthesiology.* 2011; 114: 1200e10
13. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2134–42.
14. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015; 519:237-241.



15. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123 (1): e16ee28.
16. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15:91.
17. Lieberman P. Mechanisms of anaphylaxis beyond classically mediated antigen- and IgE-induced events. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118:246.
18. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2014; 7:9
19. Dewachter P, Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *British Journal of Anaesthesia*. 2019; 19(10):313-320
20. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27:213.
21. Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*. 1998; 12(2):301–323.
22. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative Anaphylaxis: What Should Be Known? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15: 21
23. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18:796.
24. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and lifethreatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018; 121:159–171
25. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123(1):e50–64.
26. Ogbureke KU, Cruz C, Johnson JV, Helfrick JF. Perioperative angioedema in a patient on long-term angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54: 917e20.
27. Tassoudis V, Ieropoulos H, Karanikolas M, et al. Bronchospasm in obese patients undergoing elective laparoscopic surgery under general anesthesia. *Springer plus*. 2016;5:435.
28. Baldo BA, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 216e35
29. Savic LC, Garvey LH. Perioperative anaphylaxis: diagnostic challenges and management. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020; 33:448–453.
30. Ue KL, Kasternow B, Wagner A, et al. Sugammadex: An emerging trigger of intraoperative anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117:714.
31. Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy*. 2007; 62: 471–487.
32. Ünal D. Perioperatif Anafilaksi. *İKSST Derg*. 2018;10(2):45-51.
33. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226–32.
34. de Olano DG, de la Hoz Caballer B, Lopez RN, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1547–55.
35. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121–9
36. Warshaw EM. Latex allergy. *Skinmed*. 2003;2:359-366.
37. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, et al. Danish anaesthesia allergy centre - preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(10):1204–9.
38. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1202–12.
39. Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, et al. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):981–7.
40. Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(3):290–9.
41. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5):350–6.
42. Garvey LH. Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016; 22:6814–6824.
43. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):419–27.
44. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, et al. IgE-sensitiza-



- tion to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy*. 2011;66(7):955–60.
45. Florvaag E, Johansson SG. The Pholcodine case. cough medicines, IgE Sensitization, and anaphylaxis: a devious connection. *World Allergy Organ J*. 2012;5(7):73–8.
 46. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, et al. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology*. 2015;122(1):39–45.
 47. Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, et al. The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg*. 1997;84:623–628.
 48. Doenicke AW, Czeslick E, Moss J, et al. Onset time, endotracheal intubating conditions, and plasma histamine after cisatracurium and vecuronium administration. *Anesth Analg*. 1998;87:434–438.
 49. Baldo BA, Fisher MM. Mechanisms in IgE-dependent anaphylaxis to anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993; 12:131.
 50. Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, et al. Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology*. 2001; 95:659
 51. Gueant JL, Mata E, Namour F, et al. Criteria of evaluation and of interpretation of Sepharose drug IgE-RIA to anesthetic drugs. *Allergy*. 1999;54(Suppl 58):17–22.
 52. Dong S, Acouetey DS, Gueant-Rodriguez RM, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(11):1256–62.
 53. Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, et al. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep*. 2018;8(1):11628.
 54. Che D, Wang J, Ding Y, et al. Mivacurium induce mast cell activation and pseudoallergic reactions via MAS-related G protein coupled receptor-X2. *Cell Immunol*. 2018;332:121–8.
 55. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to neuromuscular-blocking drugs: all neuromuscular-blocking drugs are not the same. *Anesthesiology*. 2015; 122(1):5–7.
 56. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg*. 2003;96(4): 1219–29.
 57. Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1663–78
 58. Lee HY, Jung KT. Advantages and pitfalls of clinical application of sugammadex. *Anesth Pain Med*. 2020;15:259–268.
 59. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014, 69, 1251–1257.
 60. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:409–15.
 61. Krishna MT, York M, Chin T, et al. Multicentre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol*. 2014;178:399–404.
 62. Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy—a large single-centre evaluation. *Allergy*. 2014; 69(10):1390–6.
 63. Opstrup MS, Jemec GBE, Garvey LH. Chlorhexidine allergy: on the rise and often overlooked. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(5):23.
 64. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, et al. Anaphylaxis to isosulfan blue and crossreactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):497–500.
 65. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):348–52.
 66. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 2004;139(5):552–63.
 67. Laguna JJ, Archilla J, Dona I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(4):216–32.
 68. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continues. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):487–8.
 69. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, et al. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth*. 2016;35:415– 423.
 70. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, et al. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology*. 2014; 121:272–9.

BÖLÜM 54

ARI ALERJİLERİNDE TANI VE BİLEŞENE BAĞLI TANI YÖNTEMLERİ

Meltem CÖMERT¹

GİRİŞ

Hymenoptera venom alerjisi (HVA) lokal, sistemik hatta hayati tehdit edebilen alerjik reaksiyona neden olur (1, 2).

Hymenoptera grubu içerisinde Apidae, Vespidae ve Formicidae yer almaktadır (2). HVA Hymenoptera takımı tarafından bir savunma mekanizması olarak venom enjekte edilmesi ile gerçekleşir. Kuzey ve orta Avrupa'da en yaygın izlenen venom alerjilerine neden olan türler Yellow Jacket (*Vespa* spp.) ve bal arısıdır (*Apis mellifera*). Hornet'e (*Vespa* spp.) karşı olan venom alerjileri daha az izlenir. Hornetlere karşı anafilaksi geliştiren hastaların büyük bir kısmının Yellow Jacket Venomu'na (YJV) karşı primer sensitize oldukları gösterilmiştir. Kuzey Amerika ve güney Avrupa'da bal arısı (BA) ve Yellow Jacket'a (YJ) ek olarak Paper Wasp (*Polistes* spp.) alerjileri de izlenmektedir. Alerji ile ilgili Hymenoptera taksonomisi Şekil 1'de gösterilmektedir (3). Hymenoptera türleri tarafından sokulmalar ol-

dukça yaygındır. Genel popülasyonun %56,6-94,5'i yaşamları boyunca en az bir kez sokulmuştur (1).

HVA klinik olarak normal reaksiyonlar, lokal reaksiyonlar, geniş lokal reaksiyonlar, sistemik reaksiyonlar, toksik sistemik reaksiyonlar ve anormal reaksiyonlar olarak prezente olur (3, 4). Sistemik alerjik reaksiyonlar yetişkinlerde %7,5'a, çocuklarda %3,4'ne varan oranlarda rapor edilmiştir (1). Venom alerjisinin doğru teşhisi önemlidir çünkü HVA'sı olan hastalar venom immünoterapisine (VİT) adaydır (5). İleride gelişebilecek sistemik reaksiyonun engellenebilmesi için tek tedavi ise VİT'dir (1).

HVA tanısı sistemik reaksiyona dair klinik öykü, in vivo veya in vitro testler ile ilgili venoma karşı duyarlılığın saptanmasıyla konur (3).

Hymenoptera sokmasından sonra gelişen sistemik reaksiyonlar tanısal test için endikasyon oluşturmaktadır. Geniş lokal reaksiyonu olan hastalarda tanısal test klinisyenin takdirine bağlı olarak

¹ Uzm. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, drmeltemcomert@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 73(4):744-764. Doi: 10.1111/all.13262
2. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Frontiers in immunology*, 10:1959. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01959
3. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Frontiers in immunology*, 11:579409. Doi: 10.3389/fimmu.2020.579409
4. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 29(3):180-205. Doi:10.18176/jiaci.0310
5. UpToDate (2021). Diagnosis of Hymenoptera venom allergy 2021. (20/03/2022 tarihinde [tehttps://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hymenoptera-venom-allergy?search=diagnosis%20of%20Hymenoptera%20&source=search_result&selectedTitle=1~57&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hymenoptera-venom-allergy?search=diagnosis%20of%20Hymenoptera%20&source=search_result&selectedTitle=1~57&usage_type=default&display_rank=1) adresinden ulaşılmıştır).
6. Bilò MB, Tontini C, Martini M, et al. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *European annals of allergy and clinical immunology*, 51(6):244-58. Doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.113
7. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 27 Suppl 23:1-250. Doi:10.1111/pai.12563
8. Seyfarth F, Miguel D, Schliemann S, et al. Diagnostic precision of component-resolved vs. extract-based in vitro diagnosis of hymenoptera venom allergy: effects on clinical management. *Journal of the German Society of Dermatology*, 15(5):507-515. Doi: 10.1111/ddg.13240
9. Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. *ISRN pediatrics*, 2012:806920. Doi:10.5402/2012/806920
10. Bilò MB, Ollert M, Blank S. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(6):614-622. Doi:10.1097/ACI.0000000000000574
11. Jakob T, Müller U, Helbling A, Sp, et al. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 17(5):363-72. Doi:10.1097/ACI.0000000000000390
12. Schiener M, Graessel A, Ollert M, et al. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy - also a matter of diagnosis. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(10):2467-2481. Doi:10.1080/21645515.2017.1334745
13. Golden DBK. (2017). *Insect allergy*. Robyn E. O'Hehir (Ed.), *Middleton's Allergy Essentials* (s.377-393) Edinburgh: Elsevier

BÖLÜM 55

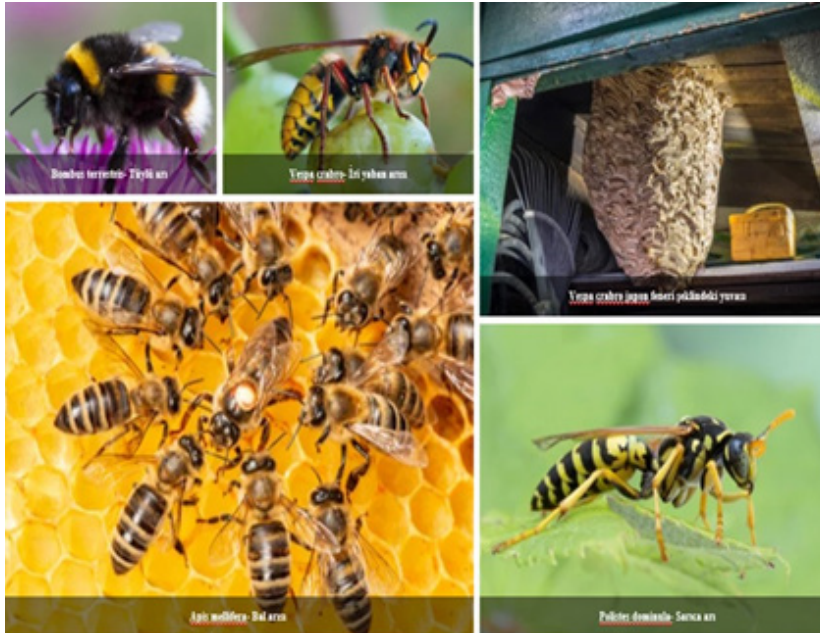
ARI ALERJİSİNDE KORUYUCU ÖNLEMLER VE ADRENALİN OTOENJEKTÖR KULLANIMI

Tuğba GÜLER¹

GİRİŞ

Arılar, *Hymenoptera* takımının, bal arısı (*Apis mellifera*) ve tüylü arı (*Bombus terrestris*) türlerinin yer

aldığı *Apidea* ailesi ile; sarı arı (*Vespula germanica*), sarıca arı (*Polistes dominula*) ve eşek arısı (*Vespa crabro*) gibi türlerin yer aldığı *Vespidae* ailesine ayrılır (1-3) (Tablo-1).



¹ Uzm. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD., tugbacihanguler@gmail.com



SONUÇ

Hymenoptera türleri arasında yer alan bal arıları, yaban arıları (eşek arıları), sarıca arı tarafından olan sokulmalarda çoğu insanda sadece küçük lokal reaksiyonlar gelişir ancak venom alerjisi olan hastalar, şiddetli olabilen ve ölümlerin önde gelen nedeni olan sistemik alerjik reaksiyonlar (yani anafilaksi) için risk altındadır. Komplike olmayan lokal reaksiyonlarda genellikle soğuk kompres uygulamasının yapılması yeterli iken anafilaksi geliştiğinde ise, diğer nedenlerden kaynaklanan anafilaksinin tedavisinde olduğu gibi, tedavinin ilk basamağı uyluğun anterolateraline intramüsküler adrenalin uygulanmasıdır. Taburculukta hastalar için acil eylem planı hazırlanmalı ve yazılı olarak ellerine verilmeli, ayrıca venom immünoterapinin gerekliliği açısından bir alerji immünoloji uzmanına yönlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

- Gülbahar O, Ural C. Arı Alerjisi. Ege Tıp, İzmir, 2020.
- Ochfeld EN, Greenberger PA. Stinging insect allergy and venom immünoterapy. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):372-5.
- DBK G. Insect allergy. In: In Burks AW HS, O'Hehir RH, eds., editor. Middleton' s Allergy: Principles and Practice. Ninth edition. ed: Elsevier Inc.; 2020. p. 1335-49.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1128-37.e1.
- Wang J, Sicherer HS. 2020, Insect allergy. Kliegman RM GIJ, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics 21 ed. 5076-85. p. Elsevier Inc, Philadelphia, LA.
- Gelincik A, Akın C, Şekerel BE, 2020. Arılar ve anafilaksi. Türkiye Klinikleri; 2020;p.57-61.
- Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy. 2009;39(10):1467-76.
- Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(1):28-54.
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472.
- Bees, Wasps, and Hornets.: CDC; 2018 (13/03/22, Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/insects/beeswasphornets.html>).
- Greene A, Breisch NL. Avoidance of bee and wasp stings: an entomological perspective. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2005;5(4):337-41.
- Stinging Insect Allergy (13/03/22, Available from: <https://www.aaaai.org/Conditions-Treatments/Allergies/Stinging-Insect-Allergy>).
- Kocabas C. Anaphylaxis. Turkish National Guideline 2018 Supplement: 1. (2018).
- Mungan D, Akın C, Şekerel BE, 2020. Anafilaksi tedavisi. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.68-74.
- Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1230-8.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022;77(2):357-77.
- Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(5):341-84.
- FE. S. Anaphylaxis: Assessment and Management. . In: Leung DYM SS, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA , (eds). editors. Pediatric Allergy Principles and Practice 3rd edition. ed: Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p. 524-36.
- Sirin Kose S, Asilsoy S, Tezcan D, Al S, Atay O, Kangalli O, et al. Is There an Optimal Training Interval to Improve the Correct Use of Adrenaline Auto-Injectors? Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(2):136-40.

BÖLÜM 56

VENOM İMMÜNOTERAPİSİ

Dilek ÖKSÜZER ÇİMŞİR¹

GİRİŞ

Hymenoptera cinsi arı sokmaları hafif lokal reaksiyonlardan yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar çeşitli reaksiyonlara yol açabilir (1). Yetişkin popülasyonunun % 56,6–94,5'i hayatları boyunca en az bir kez bir hymenoptera cinsi arılar tarafından sokulduğunu belirtmektedirler (2).

Lokal reaksiyonlar kaşıntı, eritem ve ödemden oluşur (3). Geniş lokal reaksiyonlar ise 10 cm den büyüktür ve genellikle arı sokmasından sonra 6 -12 saat içinde gelişir, 24-48 saat içinde zirve yapar ve 3-10 gün içinde kaybolur (4). Geniş lokal reaksiyonların prevalansı yaklaşık %10'dur (4). Sistemik alerjik reaksiyonlar yetişkinlerin %7,5'inde ve çocukların ise %3,4'ünde görülmektedir (5). Sistemik reaksiyonlar hafif (ürtiker veya anjiyoödem gibi cilt semptomları), orta (dispne, gastrointestinal semptomlar veya baş dönmesi) veya şiddetli (bilinç kaybı, anafilaktik şok, solunum veya kardiyak arrest) olabilir (6). Anafilaksi gelişen yetişkinlerde,

tekrarlayan arı sokmaları durumunda, %30-60 oranında anafilaktik reaksiyonun tekrarlama riski vardır (7). Bu risk çocuklarda daha düşüktür (%25-40) (8). Hymenoptera cinsi arılar ile alerjik reaksiyon öyküsü olan tüm hastalara korunma önlemleri anlatılmalı, hastalar epinefrin oto enjektörü ve venom immünoterapi açısından değerlendirilmelidir (8).

Venom alerjisinde en etkili tedavi immünoterapidir (9). Venom immünoterapi (VİT), arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, sonraki arı sokmalarındaki sistemik reaksiyon riskini %5'e kadar düşürür (7). VİT, bal arısı venomu ile tedavi edilen hastaların %77-84'ünde ve vespula venomu ile tedavi edilen hastaların ise %91-96'sında etkilidir (10).

Endikasyonlar

VİT, cilt semptomlarını aşan sistemik alerjik reaksiyonu olan ve deri testi, serum spesifik IgE testi veya bazofil aktivasyon testi (BAT) ile belgelenmiş venom duyarlılığı saptanan çocuk ve yetişkinlerde

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, dilek.oksuzercimir@gmail.com



(sting challenge) yapılmadığı durumlarda VİT kesilmemelidir (29). Genel popülasyona göre mastositoz tanılı hastalarda standart doz ile VİT'in etkinliği daha azdır (30). Bu nedenle mastositoz ve mast hücre aktivasyon sendromu tanılı hastalarda ömür boyu tedavi önerilmektedir (30).

Nüks

VİT kesildikten sonraki 5 ile 10 yıl arasındaki sürede sistemik reaksiyon görülme riski % 5-15 bulunmuştur (31). Çocuklarda, VİT kesildikten 20 yıl sonra orta-şiddetli reaksiyonların nüks oranı %5'tir (5). Arı sokmasına bağlı şiddetli reaksiyon öyküsü, bal arısı ile anafilaksi öyküsü, VİT sırasında arı sokması ve/veya VİT'e bağlı sistemik reaksiyon gelişmesi, yüksek bazal serum triptaz düzeyi ve sık arı sokmasına maruz kalma nüks için risk faktörleridir (23). Ayrıca immünoterapiden sonra venom duyarlılığında önemli ölçüde azalma olmayanlarda, yaşlı hastalarda ve altta yatan hastalığı olanlarda da nüks görülebilir (23).

Bazı VİT preparatları yeteri kadar Api m10 içermez ve bal arısı ile VİT için bileşene dayalı tanının kullanılması tedavi başarısının artmasına yardımcı olabilir (22).

Takip

VİT etkinliğini değerlendirmek için altın standart test canlı arı ile provakasyon testidir (5). Birçok Avrupa ülkesinde, tehlikeli olduğu ve tekrarlaması zor olduğu için önerilmemektedir (32). VİT'i kesmek için önerilen kriterler; 3-5 yıl tedavi vermek, serum spesifik IgE değerinin ölçülemeyecek seviyeye düşmesi veya deri testinin negatife dönüşmesidir (4). Fakat yapılan çalışmalarda venom duyarlılığını kaybeden hastaların %10'unun VİT kesildikten sonra reaksiyon yaşadığını saptanmıştır (33). VİT'in kesilmesi planlandığında tekrar cilt veya serum spesifik IgE testinin tekrarlanması gerekli değildir (4). VİT'i kesme kararı verilirken ilk reaksiyonun şiddeti, bazal triptaz düzeyi, arı sokmasına maruz kalma sıklığı, eşlik eden komorbiditeler ve hastanın yaşam kalitesindeki bozulma dikkate alınmalıdır (4).

Sublingual İmmünoterapi

Yapılan çalışmalara göre venom aşırı duyarlılığı için sublingual immünoterapi kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (34).

SONUÇ

Venom alerjisinde en etkili tedavi immünoterapidir (9). Venom immünoterapi (VİT), arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, sonraki arı sokmalarındaki sistemik reaksiyon riskini %5'e kadar düşürür (7). VİT, bal arısı venomu ile tedavi edilen hastaların %77-84'ünde ve vespula venomu ile tedavi edilen hastaların ise %91-96'sında etkilidir (10).

KAYNAKLAR

1. Kołaczek, A, Skorupa, D, Antczak-Marczak, M, et al. Safety and efficacy of venom immunotheapy: a real life study. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2017;2(2):159–167. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.7082>
2. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2002;2(4):341–346. <https://doi.org/10.1097/00130832-200208000-00008>
3. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Allergy S. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3): 180–205. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0310>
4. Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*.2017;118:28–54. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.031>
5. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotheapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*.2018;73(4):744–764. <https://doi.org/10.1111/ALL.13262>
6. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579409>
7. Mesquita AM, Carneiro-Leão L, Amaral L, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Re-Sting reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(2):94–96. <https://doi.org/10.23822/Eur-AnnACI.1764-1489.156>
8. Abrams EM, Golden DBK. Approach to Patients with Stinging Insect Allergy. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):129–143. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.006>
9. Sin BA, Şahiner ÜM, Akkoç T, et al. Allergen Immunotherapy: National Guideline 2016. AAI [Internet]. 2016 Sep. 29

- [cited 2022 Feb. 19];14. Available from: <https://aai.org.tr/index.php/aai/article/view/141>
10. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021;76(7):2166–2176. <https://doi.org/10.1111/all.14785>
 11. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, et al. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.017>
 12. Adams KE, Tracy JM, Golden DBK. Anaphylaxis to Stinging Insect Venom. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(1):161–173. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.09.003>
 13. Niedozytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. 2009;64:1237–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02118.x>
 14. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allerg*. 2020;75(1):169–177. <https://doi.org/10.1111/all.13980>
 15. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):347–353. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833b280c>
 16. Bonadonna P, Mauro M, Preziosi D, et al. Pregnancy and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20(5):465–469. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000681>
 17. Müller UR, Haeberli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):606–610. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.012>
 18. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1207–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.033>
 19. El-Qutob D, Letrán A, Matheu V, et al. Cancer: Still a contraindication for allergen immunotherapy? Specific immunotherapy and cancer. *World Allergy Organ J*. 2021;14(10):100597. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100597>
 20. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70 (8):897–909. <https://doi.org/10.1111/ALL.12638>
 21. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959>
 22. Golden DBK. Update on Insect Sting Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-00998-w>
 23. Gruzelle V, Mailhol C, Waters DW, et al. Clinical utility of rush venom immunotherapy: Current status. *J Asthma Allergy*. 2020;13:1–10. <https://doi.org/10.2147/JAA.S200917>
 24. Bilò MB, Tontini C, Martini M, et al. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(6):244–258. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI-1764-1489.113>
 25. Stock R, Fischer T, Aßmus K, et al. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). *World Allergy Organ J*. 2020;14(1):100496. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100496>
 26. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2008;63(3):376–378. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01604.x>
 27. Galera C, Soohun N, Zankar N, et al. Severe Anaphylaxis to Bee Venom Immunotherapy: Efficacy of Pretreatment and Concurrent Treatment With Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(3): 225–229.
 28. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579409>
 29. Niedozytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(2):365–381. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.004>
 30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 1):385–390. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)90092-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)90092-7)
 31. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, et al. Determinants of venom-specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:29. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0036-6>
 32. Golden DB. Discontinuing venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):353–356. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000011038.45505.c6>
 33. Smith DM, Freeman TM. Sublingual Immunotherapy for Other Indications: Venom Large Local, Latex, Atopic Dermatitis, and Food. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):41–57. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.09.011>

BÖLÜM 57

ATOPIK DERMATİTTE TANI VE FENOTİPLER

Tuğba YÜLEK¹

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD); çocukluk çağı ya da erken adölesan dönemde başlayan, yoğun kaşıntı ile karakterize olup, günümüzde kronik bulaşıcı olmayan inflamatuvar deri hastalıkları arasında en sık rastlanan hastalıktır (1). Alerjik hastalıklar, son dönemin majör sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Özellikle; astım, rinokonjunktivit (saman nezlesi) ve egzama prevalansı son yıllarda dramatik olarak artmıştır. Çocukların %20-25'ini, yetişkinlerin ise %1-3'ünü etkilemektedir (2,3). Hafif AD'li hastalarda bile sağlıklıla ilgili yaşam kalitesinin bozulduğunu, orta ve şiddetli hastalık, astım ve gıda alerjisi dahil komorbid durumların hem zihinsel hem de fiziksel yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (4).

AD; bazı genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin tetiklemesiyle oluşan immünolojik ve biyokimyasal değişimler sonucu

gelişir. Genetik faktörler; atopik kişilerde çevresel faktörlere karşı abartılı Th2 yanıtları oluşturmaları sağlarken deride de alerjik duyarlılaşmayı arttıran epidermal bariyer bozukluğuna yol açar. Hastalığın gelişiminde birçok gen sorumlu olduğundan, etkilenen genlere göre hastalarda farklı klinik bulgular gelişebilir. Bozulmuş bariyer fonksiyonu, filagrin dahil epidermal yapısal bileşenlerin bir dizisini etkileyen genetik kusurlara ikincil gelişir. Ancak proteinaz ve proteinaz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin yanı sıra, lipid anormallikleri de deri kuruluğu ve bariyer bozukluğuna katkıda bulunur. Bu anormalliklerin her biri AD patogenezinde farklı şekilde katkıda bulunabilir (5). AD hastalarında ayrıca seramid ve lipid muhteviyatında değişiklik, zincir uzunluğunda azalma, stratum korneumda su kaybında artış ile hidrasyonda azalma, cilt pH'ında değişiklik, staphylococcus aureus kolonizasyonunda artış ve cilt mikrobiyaya yelpazesinde azalma benzeri derinin kornifiye tabakasına ait

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, tuubakarakas@hotmail.com



KAYNAKLAR

1. Ring J, Hanii JM. Atopic Dermatitis: Eczema 1st ed. 2016 Edition, Kindle Edition
2. Ertam İ, Su Ö, Alper S, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. *Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 2018;52(1): 6–23. doi:10.4274/turkderm.87143
3. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2017;27(2): 78–88. doi:10.18176/jiaci.0138
4. Schwartzman G, Lei D, Ahmed A, et al. Longitudinal course and phenotypes of health-related quality of life in adults with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2022;47(2): 359–372. doi:10.1111/ced.14948
5. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, et al. Phenotypes of atopic dermatitis. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07508.x
6. Janssens M, Van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *Journal of Lipid Research*. © 2012 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; 2012;53(12): 2755–2766. doi:10.1194/jlr.P030338
7. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8): 1–14. doi:10.3390/ijms21082867
8. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4): S58–S64. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.008
9. Sehgal VN, Khurana A, Mendiratta V, et al. Atopic dermatitis: Clinical connotations, especially a focus on concomitant atopic undertones in immunocompromised/susceptible genetic and metabolic disorders. *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(3): 241–250. doi:10.4103/0019-5154.182433
10. Arima T, Shiko Y, Kawasaki Y, et al. Phenotypes of atopic dermatitis up to 36 months of age by latent class analysis and associated factors in Japan. *Asia Pacific Allergy*. 2022;12(1): 1–7. doi:10.5415/apallergy.2022.12.e2
11. Guglielmo A, Sechi A, Patrizi A, et al. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(1): 109–114. doi:10.1111/pde.14437
12. Giampiero G, Marjolein de B-W, Valeria A, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12(1): 20. doi:10.1177/https://doi.org/10.1177/20406223211002979 https://doi.org/10.1177/2040622321100
13. Raimondo A, Lembo S. Atopic dermatitis: Epidemiology and clinical phenotypes. *Dermatology Practical and Conceptual*. 2021;11(4): 1–6. doi:10.5826/dpc.1104a146
14. Barker JNWN, Palmer CNA, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *Journal of Investigative Dermatology*. Elsevier Masson SAS; 2007;127(3): 564–567. doi:10.1038/sj.jid.5700587
15. Li H, Dai T, Liu C, et al. Phenotypes of atopic dermatitis and the risk for subsequent asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc.; 2022;86(2): 365–372. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.064
16. Ruff SMD, Engebretsen Id KA, Zachariae C, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis* Funding sources. *British Journal of Dermatology Linked Comment: Kezic. Br J Dermatol*. 2018;178: 827. doi:10.1111/bjd.16147
17. Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009;10(5): 287–300.
18. Clinical and Laboratory Investigations Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Clinical and Laboratory Investigations*. 1993;186: 23–31. doi:10.1159/000247298
19. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2): 338–351. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010
20. Akan A, Dibek-Mısırlıoğlu E, Civelek E, et al. Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. No longer published by Elsevier; 2020;48(2): 175–181. doi:10.1016/J.AL-LER.2019.07.008
21. Manti S, Amorini M, Cuppari C, et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2017;119(5): 446–451. doi:10.1016/j.anai.2017.07.019
22. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2022;Publish Ah. doi:10.1097/aci.0000000000000820

BÖLÜM 58

ATOPIK DERMATİTTE AYIRICI TANI

Şeyhan KUTLUĞ¹

GİRİŞ

Atopik dermatit, derinin alevlenmelerle seyreden kaşıntılı, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Çocuklarda daha sıktır ancak epidemiyolojik araştırmalara göre erişkinlerde atopik dermatit yaygınlığının nadir olmadığı, beklenenden daha sık olduğu bildirilmiştir (2,3). Atopik dermatit, genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile ortaya çıkar (4). Bu faktörlerin etkisiyle oluşan epitelyal bariyer defekt, anormal immün yanıtı neden olur. Başlangıçta baskın olan yardımcı T-2 lenfositler aracılığıyla atopik dermatit kliniği oluşmaya başlar (1,4). Klinikte, deride değişen derecede hiperemi, kuruluk, kaşıntı ve egzematöz dermatit (Resim 1) ile karakterizedir (1). Hastalığın kronik safhasında yardımcı T-1, T-2, T-17 ve T-22 lenfositler inflamasyona katılır. Klinik bulgular hastalığın evresine, hastanın yaşına ve çevresel koşullara göre değişmektedir (5,6). Bu yüzden atopik dermatit heterojen bir hastalık olarak kabul edilir (1,4,5).

Atopik dermatit tanısı, kitabımızın önceki bölümünde bahsedildiği gibi klinik belirti ve bulguların

kombinasyonu ile konur. Bu şekilde tanı konulan hastalıklarda olduğu gibi atopik dermatit tanısı koymadan önce mutlaka benzer cilt bulguları yapan hastalıkları dışlamak şarttır (7). Erişkinde atopik dermatit çocuklara göre daha heterojen olduğundan dolayı daha zordur. Bu yüzden erişkinde, atopik dermatit tanısı için ayırıcı tanıları akla getirmek daha önemlidir (5-7). Ayrıca atopik dermatit erişkinlerde çok farklı prezentasyonlarla da gelebilir; birden fazla liken simpleks, eritrodermi, inflamatuvar veya likenoid jeneralize egzema, nodüler veya jeneralize prurigo, dizhidrotik el egzeması, el ve boyun egzeması, likenifiye veya eksüdatif fleksural dermatit, psöriyatik veya seboreik dermatit ile overlap sendrom veya kronik likenifikasyona bağlı vitiligo benzeri döküntüler gibi (8). Atopik dermatit tanısı koyarken ve ayırıcı tanıları ekarte ederken şunlar göz önünde tutulmalıdır; hastanın yaşı, cinsiyeti, aile hikayesi, lezyonun yerleşim yeri, süresi, morfolojik özellikleri, belirtilerin süresi, eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgular gibi (1,5). Şimdi atopik dermatit tanısı ile ayırıcı tanıya giren hastalıkları tek tek inceleyelim.

¹ Uzm. Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, seyhankutlug@hotmail.com



SONUÇ VE ÖZET

Her yaşta görülebilen atopik dermatitin kesin tanısını koymadan önce klinik hikaye ve fizik muayene neden sonra mutlaka ayırıcı tanılar akla gelmelidir. Çünkü atopik dermatitin tanı koydurucu tek başına klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Birçok belirti ve bulgunun kombinasyonu ile tanı koyulur. Bu yüzden geniş bir ayırıcı tanı hastalık grubuna sahiptir. Ayırıcı tanılar tablo 1'de özetlenmiştir. Ayırıcı tanı yaparken hastanın yaşı ve klinik hikayedeki çevresel etmenler göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bieber T, Bussmann C. (2012). Atopic dermatitis. In Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (Eds.), *Dermatology* (3rd ed., pp. 203–217). New York: Schaffer JV.
2. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35:283-289.
3. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP et al. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: Asystematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73:696-704.
4. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9:291-294.
5. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:11-34.
6. Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:771-779.
7. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:91-101.
8. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27:78-88.
9. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *J Clin Invest Dermatol* 2015;3:1–22.
10. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, et al. Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:125–130.
11. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician*. 2015;91:185-190.
12. Hengge UR, Currie BJ, Jaeger G, et al. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:769–779.
13. Boralevi F, Diallo A, Miquel J, et al. Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*. 2014;133:e910–916.
14. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397:1301-1315.
15. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:195–213.
16. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:390-401.
17. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27:78-88.
18. Gül Ü. Kontakt dermatitte koruyucu hekimlik. *Türkiye Klin J Dermatol- Special Topics* 2010;3:57-63.
19. Mowad CM. Contact Dermatitis: Practice Gaps and Challenges. *Dermatol Clin*. 2016;34:263-267.
20. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy*. 2014;69: 28–36.
21. Bertoli MJ, Schwartz RA, Janniger CK. Autoeczematization: A Strange Id Reaction of the Skin. *Cutis*. 2021;108:163-166.
22. Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:232–237.
23. Militello G, Jacob SE, Crawford GH. Allergic contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:385–390.
24. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, et al. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:598–606.
25. Olsen JR, Piguet V, Gallacher J, et al. Molluscum contagiosum and associations with atopic eczema in children: a retrospective longitudinal study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66:e53–58.
26. Kelly B. Superficial fungal infections. *Pediatr Rev*. 2012;33:e22–37.
27. Atzori L, Pau M, Aste N. Dermatophyte infections mimicking other skin diseases: a 154-person case survey of tinea atypica in the district of Cagliari (Italy). *Int J Dermatol*. 2012;51:410–415.
28. Kang SY, Um JY, Chung BY, et al. Differential Diagnosis



- and Treatment of Itching in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2021;9:919.
29. Levitt JO, Levitt BH, Akhavan A, et al. The sensitivity and specificity of potassium hydroxide smear and fungal culture relative to clinical assessment in the evaluation of tinea pedis: a pooled analysis. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:764843.
 30. Sarkar R, Garg VK. Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:341-347.
 31. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:257-265.
 32. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:728-731.
 33. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, et al. Atopic Dermatitis Is Associated with Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease in Children. *J Invest Dermatol*. 2021;141:191-193.e2.
 34. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:122-127.
 35. Hung CH. Treatment and clinical outcome of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Neonatol*. 2015;56:1-2.
 36. Kridin K, Hammers CM, Ludwig RJ, et al. The Association of Bullous Pemphigoid With Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis-A Population-Based Study. *Dermatitis*. 2021;Sep 27.
 37. Wei CC, Lin CL, Tsai JD, et al. Increased Incidence of juvenile onset systemic lupus erythematosus in children with atopic dermatitis. *Lupus*. 2014;23:1494-1499.
 38. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:205.e1-16.
 39. Boulous S, Vaid R, Aladily TN, et al. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1117-1126.
 40. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135:1319-1331.
 41. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:557-572.
 42. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, et al. Pityriasis lichenoides in childhood: review of clinical presentation and treatment options. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:579-92.
 43. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2014;32:315-334, viii.
 44. Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic prurigo. *Dermatol Clin*. 2014;32:335-344, viii.
 45. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:51-66.
 46. Traupe H. Ichthyosis keeps surprising us. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:267-269.
 47. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003;16:254-259.
 48. Chu CH, Chou CY, Lin FL. Generalized eczema craquelé (asteatotic dermatitis) associated with pemetrexed treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:e81-e83.
 49. Lavery MJ, Stull C, McCaw I, Anolik RB. Dermatitis artefacta. *Clin Dermatol*. 2018;36:719-722.
 50. Wang JF, Orlow SJ. Keratosis Pilaris and its Subtypes: Associations, New Molecular and Pharmacologic Etiologies, and Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:733-757.
 51. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, et al. Clinical features and treatments of transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:826-833.
 52. Hwang J, Lio PA. Topical corticosteroid withdrawal ('steroid addiction'): an update of a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2021;4:1-6.
 53. Blum AE, Burgin S. Eczematous Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:349-366.
 54. Garg T, Sanke S. Inflammatory dermatoses in human immunodeficiency virus. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2017;38:113-120.
 55. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Pityriasis Rosea: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17:201-211.
 56. Gaudinski MR, Milner JD. Atopic Dermatitis and Allergic Urticaria: Cutaneous Manifestations of Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:1-10.
 57. Arjona Aguilera C, Albarrán Planelles C, Tercedor Sánchez J. Differential Diagnosis of Genetic Disorders Associated with Moderate to Severe Refractory Eczema and Elevated Immunoglobulin E. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:116-124.
 58. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:558-562.
 59. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, et al. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*. 2018;10:199.

BÖLÜM 59

GENEL ÖNLEMLER, NEMLENDİRİCİLER, ISLAK PANSUMAN

Gülşah AYÇİN¹

GENEL ÖNLEMLER

Atopik dermatit (AD), akut alevlenmeler ve remisyonlarla giden kronik seyirli, tedavisi uzun süren inflamatuvar deri hastalığıdır (1,2,3,4). AD için tedavi seçenekleri ise cilt bariyeri onarımını, bariyer korumasını veya hastalığın inflamatuvar veya immünomodülatör bileşenlerini ele alır (1). Öncelikle belirtilerin ortaya çıkmasını tetikleyebilen iritanlar, alerjenler, enfeksiyon etkenleri ve emosyonel stres gibi faktörlerle mücadele etmek gerekir (3,5).

Gıda alerjisi önemlidir, besin alerjisi özellikle 2 yaşına kadar olan çocukları etkiler. Sonraki yıllarda çoğunlukla tolerans gelişir. Besin alerjenleri AD'yi tetiklemeye ve alevlendirmeye katkıda bulunabilir. Besin alerjisi AD olan kişilerin yaklaşık % 30'unda görülür. Yumurta, süt, buğday, soya, yer fıstığı, fındık ve balık en yaygın gıda alerjenleridir (6). Besin alerjisi tanısı kapsamlı öykü son-

rasında alerji testleri ile konulmalıdır. 4-6 hafta süren süren eliminasyon diyetleri AD bulgularının düzelmesinde etkili olur. Anne sütü alan bebeklerde anneye kısıtlayıcı diyet önerilir. İnek sütü, yumurta, buğday, kuruyemişlere karşı antijenler alındıktan sonra 2-4 saat içinde anne sütünde tespit edilir (7,8).

İnhalan alerjenler AD bulgularını ortaya çıkarabilmektedir. Yaşamın üçüncü yılından sonra, gıda alerjisi prevalansı azalır, bununla birlikte, inhalan alerjilerinki artar. İnhalan alerjenlere karşı IgE konsantrasyonu yaşla birlikte artar (6). Ev tozu, küf, çayır poleni gibi inhalan alerjenler bulguları tetikleyebilir (5,6). Deri prik testleri ve spesifik IgE ölçümleri ile duyarlılık saptanır. En yaygın ev tozu alerjisidir ve alerjenden kaçınmak için önlemler alınmalıdır (6). Nemi azaltmak için iç ortam sık sık havalandırılmalı, havadaki nem mümkünse %45-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Kliniği drduyu@gmail.com



Yumuşatıcı ürünler bileşimlerine göre sınıflandırılabilir. Tablo 1’de özellikleri gösterilmiştir (2).

Piyasada krem, merhem, yağ ve losyon formunda nemlendiriciler bulunur. Genellikle su bazlı olanlar yazın, yağ bazlı olanlar kışın tercih edilir (3,24). Nemlendiriciler deri kuruluğunu giderebilecek sıklıkta, günde 1-3 kez tüm vücuda sürülmelidir. En iyi uygulama banyodan çıktıktan hemen sonraki 5 dakika içinde, fazla su bir havluyla si-

lindikten sonra, yapılan uygulamadır. Nemlendiriciler başka bir topikal ilaçla birlikte kullanılıyorsa, diğer ilacı dilüe etmemek için birlikte sürülmemelidir (18,25). Nemlendirici sürüldükten sonra antienflamatuvar ajanı sürmek için en az 1 saat beklenmelidir (18,20). Son kılavuzlar, uygulama sıklığının kseroz, iklim koşulları ve hasta sporları/aktivitelerine (örn. yüzme) göre modüle edilmesini önermektedir (2,26). Nemlendiricilerin AD’deki kullanımları Tablo 2’de gösterilmiştir (18).

Tablo 2. Nemlendiricilerin AD’deki kullanımları

Etkileri	Epidermisten su kaybını azaltır Bariyer fonksiyonunu güçlendirir Kortikosteroid ihtiyacını azaltır Eritem, skuam, kserozis, fissürasyon ve kaşıntı bulgularını hafifletir AD gelişimini geciktirir
Endikasyonları	AD’li her hastaya kullanılmalı
Doz	Günde 1-3 kez, kserozis giderilene dek sıklık artırılabilir Banyodan sonraki ilk 5 dakika içinde uygulanması etkinliği artırır
Yan etki/kontrendikasyon	Kontakt duyarlılık, irritasyon
Gebelik ve laktasyon	Güvenli
Pediyatrik kullanım	Üre içerenler kullanılmamalı Propilen glkol içerenler 2 yaşın altında tercih edilmemeli
Uzun süre kullanımda takip	Güvenli

AD: Atopik Dermatit

ISLAK PANSUMAN

Islak pansuman uygulaması ilk kez 1987’de tanımlanmıştır (27). Orta ve ağır AD hastalarında uygulanmaktadır. Islak pansuman veya ıslak sargı tedavisi, topikal bir ilacın uygulanmasının ardından bandajlamadan oluşur (2,28). Uygulamada deri temizlenir, banyo yoluyla ıslatılır, topikal ajan (nemlendirici, topikal kortikosteroid, topikal kal-sinörin inhibitörü) istenen alana sürülür, ılık suyla ıslatılmış sargı bezi ile sarılır. Bu ıslak sargının üzerine kuru bir sargı bezi ile sarılarak 8 saat bekletilir (18). Islak pansuman topikal tedavilerin deriden absorbe edilmesini kolaylaştırır, derinin su kaybını önler, kaşıntıya karşı fiziksel bir bariyer oluşturur

(29). Bu tedavi yönteminin etkinliği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (30). En fazla 2 hafta uygulanmalıdır. Ülkemizde şiddetli atakların ya da dirençli lezyonların tedavisinde, sistemik tedavi başlanmadan önce, yatırılarak uygulanabilecek bir yöntemdir (18).

KAYNAKLAR

1. Mack Correa MC, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;836931.
2. Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr.* 2016; 42(26):1-25
3. Arga M, Harmancı K. Çocuklarda Atopik Dermatit. *Klinik Tıp Pediyatri Dergisi* 2020; 12(2):66 – 78.



4. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-299. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672
5. Sapan N. (2015). Atopik Dermatit. Bülent Enis Şekerel(Ed), Çocukluk Çağında AlerjiAstım İmmünoloji.(541-548). Ada Basın Yayın
6. Oszkowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 409-420. DOI: 10.5114/pdia.2014.44017
7. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, doubled-blind, cross-over trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):173-178. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02170.x.
8. Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 135(4): 506-512. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70175-7.
9. Gökçe S, Cevizci S, Kypmaz A.Halk Sağlığı Penceresinden Ev Tozu Akarları.TAF Prev Med Bull 2010; 9(6): 695-702.
10. Asher I, Baena CC, Boner A, Canonica GW, Chuchalin A, Custovic A, et al. World Allergy Organization Guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 135(1): 83-92. doi: 10.1159/000080524.
11. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *British Medical Journal*.2002;324(7350):1376-1379.
12. Yosipovitch G, Papoiu A. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(4): 306-311. doi: 10.1007/s11882-008-0049-z.
13. Lewis-Jones S, Mugglestone MA,Guidline Devolepment Group. Manegement of atopik eczema in children aged up to 12 years :summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2007;335(7632);1263-1264.doi: 10.1136/bmj.39405.503773.AD
14. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European academy of allergology and clinical immunology/ American academy of allergy, asthma and immunology/ PRACTALL consensus report.*Allergy*.2006;61(8):969-87. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
15. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):377-398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769.
16. Weber TM, Samarin F, Babcock MJ, et al. Steroid-free over-the-counter eczema skin care formulations reduce risk of flare, prolong time to flare, and reduce eczema symptoms in pediatric subjects with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(5):478-85.
17. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(5): 531-7.
18. Ertam i, Su Ö, Alper S et all. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018;*Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2018;52:6-23 DOI: 10.4274/turkderm.87143
19. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214(1):61-67. doi: 10.1159/000096915.
20. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387:1109-22 doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X
21. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al: Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(4):239-249. doi: 10.5114/pdia.2015.53319
22. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema.*The Journal of Investigative Dermatology*.2009;129(3):682-689. doi: 10.1038/jid.2008.280. Epub 2008 Sep 25
23. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(6): 1218-1233. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.038
24. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-1060. 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
25. Simpson EL: Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 2010;26(3):633-640. doi: 10.1185/03007990903512156.
26. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol*. 2013;40(3):160-171. DOI:10.1111/1346-8138.12065
27. Nicol NH: Atopic dermatitis: the (wet) wrap-up. *Am J Nurs* 1987;87(12):1560-1563.
28. Andersen RM, Thyssen JP, Maibach HI. The role of wet wrap therapy in skin disorders - a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):933-939. ; doi: 10.2340/00015555-3134.
29. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
30. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP: Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204(1):50-55. doi: 10.1159/000051810.

BÖLÜM 60

ATOPIK DERMATİTTE TOPIKAL VE SİSTEMİK TEDAVİLER

Derya ÜSTÜN EROĞLU¹

TOPIKAL TEDAVİLER

Atopik dermatiti (AD) patogeneğinde epidermis ve epidermal bariyer önemli rol oynadığı için topikal tedaviler önemli yer tutar. AD tedavisinde tam kür sağlanamaması nedeniyle, tedavide asıl amaç atakların ve semptomların baskılanması, hastalığın uzun süreli kontrol altına alınmasıdır.(1)

AD'nin topikal tedavisi temel olarak üç ana grupta toplanabilir; bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi, enflamasyonun kontrol altına alınması, Stafilokok kolonizasyonunun tedavisidir. AD tedavisinde en önemli basamak bozulan epidermal bariyerin güçlendirilmesi ve temel bulgu olan kserozisin giderilmesidir.(2)

1. Topikal tedaviler
2. Nemlendiriciler
3. Islak sargı
4. Topikal kortikosteroidler
5. Topikal kalsinörin inhibitörleri

6. Katran türevleri-aril hidrokarbon reseptör agonistleri
7. Topikal fosfodiesteraz inhibitörleri
8. Th-2 hücre üzerinde kemoatraktan reseptör-humolog molekül (CRTH2) antagonisti
9. Topikal antihistaminikler
10. Fototerapi
11. Topikal antimikrobiyaller
12. Allerjen immünoterapiler
13. Nemlendiriciler
14. Islak sargı
15. Topikal kortikosteroidler
16. Topikal kalsinörin inhibitörleri
17. Katran türevleri-aril hidrokarbon reseptör agonistleri
18. Topikal fosfodiesteraz inhibitörleri
19. Th-2 hücre üzerinde kemoatraktan reseptör-humolog molekül (CRTH2) antagonisti
20. Topikal antihistaminikler
21. Fototerapi
22. Topikal antimikrobiyaller

¹ Uzm. Dr., Yalova Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, der_ustun@hotmail.com



Sonuç olarak, AD’de topikal tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda sistemik tedavi ile birlikte uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10023):1109-1122. doi:10.1016/S0140-6736(15)00149-X
2. Ertam İ, Su Ö, Alper S, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. *TURKDERM*. 2018;52(1):6-23. doi:10.4274/turkderm.87143
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2018;32(6):850-878. doi:10.1111/JDV.14888
4. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010;30(3):351-368. doi:10.1016/J.IAC.2010.06.005
5. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(1):116-132. doi:10.1016/J.JAAD.2014.03.023
6. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010;24(3):317-328. doi:10.1111/J.1468-3083.2009.03415.X
7. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-616. doi:10.1542/PEDS.111.3.608
8. Asthma Allergy Immunology. Accessed December 18, 2021. <https://www.aai.org.tr/index.php/aai>
9. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergology International*. 2014;63(3):377-398. doi:10.2332/allergolint.14-RAI-0769
10. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2011;164(2):415-428. doi:10.1111/J.1365-2133.2010.10030.X
11. Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *The British journal of dermatology*. 2008;158(4):801-807. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08436.X
12. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klennert MD. Wet Wrap Therapy in Children with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in a Multidisciplinary Treatment Program. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(4):400-406. doi:10.1016/J.JAIP.2014.04.009
13. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010;30(3):351-368. doi:10.1016/J.IAC.2010.06.005
14. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2015;32(4):239-249. doi:10.5114/PDIA.2015.53319
15. van den Bogaard EH, Bergboer JGM, Vonk-Bergers M, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(2):917-927. doi:10.1172/JCI65642
16. Slutsky JB, Clark RAF, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2010;9(10):1258-1264. Accessed December 22, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20941951/>
17. Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Experimental dermatology*. 2019;28(1):3-10. doi:10.1111/EXD.13808
18. Yang H, Wang J, Zhang X, et al. Application of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2019;155(5):585-593. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2019.0008
19. Higgs G. Is PDE4 too difficult a drug target? *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2010;11(5):495-498.
20. Tom WL, van Syoc M, Chanda S, Zane LT. Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of Crisaborole Topical Ointment, 2% in Adolescents with Atopic Dermatitis: An Open-Label Phase 2a Study. *Pediatric dermatology*. 2016;33(2):150-159. doi:10.1111/PDE.12780



21. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):494-503.e6. doi:10.1016/J.JAAD.2016.05.046
22. Ohba F, Matsuki S, Imayama S, et al. Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: An investigator-blinded, vehicle-controlled study. *The Journal of dermatological treatment*. 2016;27(5):467-472. doi:10.3109/09546634.2016.1157257
23. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LFS. Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy*. 2016;8(8):853-866. doi:10.2217/IMT-2016-0023
24. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(5):902-911. doi:10.1111/BJD.14871
25. Kim BS, Sun K, Papp K, Venturanza M, Nasir A, Kuligowski ME. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6):1305-1313. doi:10.1016/J.JAAD.2020.02.009
26. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(4):823-831. doi:10.1016/J.JAAD.2019.12.015
27. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2013;66:129-155. doi:10.1016/B978-0-12-404717-4.00004-4
28. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2020;34(12):2717-2744. doi:10.1111/JDV.16892
29. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *International journal of dermatology*. 1999;38(2):145-147. doi:10.1046/J.1365-4362.1999.00505.X
30. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-351. doi:10.1016/J.JAAD.2013.10.010
31. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *The British journal of dermatology*. 2014;170(3):501-513. doi:10.1111/BJD.12645
32. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeier P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *The British journal of dermatology*. 2008;158(5):1117-1120. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08498.X
33. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *International journal of circumpolar health*. 2008;67(2-3):254-260. doi:10.3402/IJCH.V67I2-3.18282
34. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *The Journal of investigative dermatology*. 2008;128(12):2880-2887. doi:10.1038/JID.2008.169
35. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(5):729-747. doi:10.1111/JDV.13599
36. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Ramondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):594-599. doi:10.1001/JAMA-DERMATOL.2014.4305
37. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *The British journal of dermatology*. 2009;160(3):652-658. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08984.X
38. Kaae J, Szecsi PB, Meldgaard M, et al. Individuals with complete filaggrin deficiency may have an increased risk of squamous cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2014;170(6):1380-1381. doi:10.1111/BJD.12911
39. Skaaby T, Husemoen LLN, Thyssen JP, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and incident cancer: a population-based study. *The British journal of dermatology*. 2014;171(6):1407-1414. doi:10.1111/BJD.12969
40. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(15):1151-1160. doi:10.1056/NEJM0A021481
41. Tuffs SW, Haeryfar SMM, McCormick JK. Manipulation of Innate and Adaptive Immunity by Staphylococcal Superantigens. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2018;7(2). doi:10.3390/PATHOGENS7020053



42. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science translational medicine*. 2017;9(378). doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAH4680
43. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI insight*. 2018;3(9). doi:10.1172/JCI.INSIGHT.120608
44. Niemeyer-van der Kolk T, van der Wall H, Hogendoorn GK, et al. Pharmacodynamic Effects of Topical Omiganan in Patients With Mild to Moderate Atopic Dermatitis in a Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep;13(5):994-1003. doi: 10.1111/cts.12792. Epub 2020 May 1. PMID: 32315497; PMCID: PMC7485951.
45. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(6):665-669. doi:10.1097/ACI.0B013E-3283588CF4
46. Werfel T, Breuer K, Ruëff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61(2):202-205. doi:10.1111/J.1398-9995.2006.00974.X
47. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1993;186(1):23-31. doi:10.1159/000247298
48. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006;38(4):441-446. doi:10.1038/NG1767
49. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *The British journal of dermatology*. 2010;162(3):661-668. doi:10.1111/J.1365-2133.2009.09561.X
50. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(8):1045-1060. doi:10.1111/J.1468-3083.2012.04635.X
51. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2015;172(6):1621-1627. doi:10.1111/BJD.13730
52. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus E v., Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(5). doi:10.1053/J.GASTRO.2013.07.035
53. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-1628.e5. doi:10.1053/J.GASTRO.2011.06.050
54. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(2):353-359. doi:10.1016/J.JACI.2011.03.024
55. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33(9):1644-1659. doi:10.1111/JDV.15709
56. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The British journal of dermatology*. 2008;158(4):808-817. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08487.X
57. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevrete S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2002;147(3):518-522. doi:10.1046/J.1365-2133.2002.04833.X
58. Kasperkiewicz M, Mook SC, Knuth-Rehr D, et al. IgE-Selective Immunoadsorption for Severe Atopic Dermatitis. *Frontiers in medicine*. 2018;5(FEB). doi:10.3389/FMED.2018.00027
59. Zeller S, Rhyner C, Meyer N, Schmid-Grendelmeier P, Akdis CA, Cramer R. Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(2). doi:10.1016/J.JACI.2009.05.015
60. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1). doi:10.1038/S41572-018-0001-Z
61. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10086):2287-2303. doi:10.1016/S0140-6736(17)31191-1
62. Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JI, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials. *The Journal of dermatological treatment*. Published online 2020. doi:10.1080/09546634.2020.1750550



63. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(1):143-151. doi:10.1016/J.JAAD.2019.02.053
64. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *The British journal of dermatology*. 2019;181(3):459-473. doi:10.1111/BJD.17869
65. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *The British journal of dermatology*. 2020;183(4):745-749. doi:10.1111/BJD.18730
66. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(6):1519-1531. doi:10.1016/J.JAIP.2017.08.005
67. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):506-515. doi:10.1016/J.JAAD.2016.04.054
68. Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin pharmacology and physiology*. 2019;32(1):1-7. doi:10.1159/000493641
69. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2010;8(12):990-998. doi:10.1111/J.1610-0387.2010.07497.X
70. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LAT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy and asthma proceedings*. 2008;29(5):530-537. doi:10.2500/AAP.2008.29.3160
71. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of clinical dermatology*. 2018;19(2):145-165. doi:10.1007/S40257-017-0324-7
72. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(6):1719-1722.e1. doi:10.1016/J.JACI.2016.05.038
73. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(5):863-871.e11. doi:10.1016/J.JAAD.2018.01.017
74. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2020;156(4):411-420. doi:10.1001/JAMA-DERMATOL.2020.0079
75. Popovic B, Breed J, Rees DG, et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *Journal of molecular biology*. 2017;429(2):208-219. doi:10.1016/J.JMB.2016.12.005
76. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *The British journal of dermatology*. 2021;184(3):437-449. doi:10.1111/BJD.19574
77. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *The British journal of dermatology*. 2021;184(3):450-463. doi:10.1111/BJD.19573
78. Simon D, Hösli S, Kostylin G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(1):122-128. doi:10.1016/J.JACI.2007.11.016
79. Šedivá A, Kayserová J, Vernerová E, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(6):1515-1516. doi:10.1016/J.JACI.2008.03.007
80. Fernández-Antón Martínez MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2014;105(3):312-313. doi:10.1016/J.ADENGL.2013.05.005
81. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL, Leshem YA. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis - a report of two patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(3):522-523. doi:10.1111/JDV.12918
82. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;145(3):877-884. doi:10.1016/J.JACI.2019.11.025



83. Broshtilova V, Gantcheva M. Therapeutic Hotline: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatologic therapy*. 2010;23(1):90-93. doi:10.1111/J.1529-8019.2009.01295.X
84. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):429-438. doi:10.1016/J.JACI.2013.07.049
85. Gold LFS, Eichenfield LF. Nonpharmacologic strategies and topical agents for treating atopic dermatitis: an update. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2017;36(2 Suppl 2):42S-44S. doi:10.12788/J.SDER.2017.011
86. Tollefson MM, Bruckner AL, Cohen BA, et al. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1735-e1744. doi:10.1542/PEDS.2014-2812
87. M B, E G. Current concept in the treatment of atopic dermatitis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2007;1(2):133-141. doi:10.2174/187221307780979900
88. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2003;207(1):15-21. doi:10.1159/000070935
89. Jaeger T, Rothmaier M, Zander H, Ring J, Gutermuth J, Anliker MD. Acid-coated Textiles (pH 5.5-6.5)—a New Therapeutic Strategy for Atopic Eczema? *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(6):659-663. doi:10.2340/00015555-1916
90. Lopes C, Soares J, Tavaría F, et al. Chitosan Coated Textiles May Improve Atopic Dermatitis Severity by Modulating Skin Staphylococcal Profile: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2015;10(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0142844
91. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *The British journal of dermatology*. 2008;159(1):245-247. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08601.X
92. Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, et al. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2020;8(6). doi:10.1002/prp2.679
93. Camargo CA, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):831-835.e1. doi:10.1016/J.JACI.2014.08.002
94. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *The Journal of dermatological treatment*. 2011;22(3):144-150. doi:10.3109/09546630903578566
95. Yepes-Núñez JJ, Brožek JL, Fiocchi A, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy*. 2018;73(1):37-49. doi:10.1111/ALL.13241
96. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2 Suppl). doi:10.1093/AJ-CN/73.2.444S
97. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al. Probiotics for treating eczema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;11(11). doi:10.1002/14651858.CD006135.PUB3
98. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CEM. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *The British journal of dermatology*. 2002;146(3):458-465. doi:10.1046/J.1365-2133.2002.04622.X
99. Bae BG, Oh SH, Park CO, et al. Progressive muscle relaxation therapy for atopic dermatitis: objective assessment of efficacy. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(1):57-61. doi:10.2340/00015555-1189
100. NORÉN P, MELIN L. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1989;121(3):359-366. doi:10.1111/J.1365-2133.1989.TB01430.X